2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤組成 3
2.7.1.1.2 分析法 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.2.1 M20-017 試験 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.3.1 食事の影響 7

表一覧

表 2.7.1-1. ウパダシチニブの M16-098 臨床試験用及び市販用 15 mg 製剤の組成 4
表 2.7.1-2. 臨床試験で使用したヒト血漿中ウパダシチニブ濃度測定法 5
表 2.7.1-3. 絶食条件下及び高脂肪/高カロリー食摂取後におけるウパダシチニブ 15 mg 含量臨床試験用製剤に対するウパダシチニブ 15 mg 含量市販用製剤の相対的バイオアベイラビリティ（点推定値及び 90%信頼区間） 6

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）
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-12}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours after dosing	0 時間から投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{12-t}	area under the plasma concentration-time curve from 12 hours after dosing to time of last measurable concentration	投与後 12 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration	0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
bDMARD	biologic disease-modifying anti-rheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬

2.7.1.1 背景及び概観

ウパダシチニブ（ABT-494）は選択的なヤヌスキナーゼの阻害剤であり，既存治療で効果不十分な関節リウマチ及び関節症性乾癬に対する治療薬として，国内，米国や欧州を含む世界各国で，承認されている。更に，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，アトピー性皮膚炎，多関節型若年性特発性関節炎，高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎を含むその他の免疫介在性炎症性疾患の治療薬としても開発中である。

本概要では，強直性脊椎炎（以下「AS」）の治療薬としてのウパダシチニブの開発及び申請に関連する製剤開発，生物薬剤学試験及び分析法の概要を示す。

本承認申請におけるウパダシチニブの用法・用量は 15 mg の 1 日 1 回投与である。市販用 15 mg 製剤は商業用ロゴがある紫色の錠剤であり，Sligo（アイルランド）のアッヴィの製造施設で製造される。

M16-098 試験は，活動性強直性脊椎炎被験者を対象とした，第 II/III 相ランダム化二重盲検試験である。対象被験者は，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）の使用経験がなく，2 種類以上の非ステロイド系抗炎症薬（以下「NSAID」）を最大推奨用量又は最大耐量で計 4 週間以上投与され，治験責任（分担）医師によって効果不十分又は NSAID に忍容性がなかったか禁忌と判定された活動性強直性脊椎炎被験者とした。

本試験では，臨床試験用製剤を用い，15 mg の 1 日 1 回の用法・用量が検討された。この臨床試験用製剤は，シカゴ（米国）のアッヴィのパイロット製造施設で製造され，商業用ロゴはないものの，市販用製剤と素錠の組成が同一の黄色の製剤であった。本試験で使用した臨床試験用製剤と市販用製剤は，関節症性乾癬の承認申請時に提出した絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後投与時における成績（M20-017 試験）より，生物学的に同等な製剤であることが確認されている。

2.7.1.1.1 製剤組成

M16-098 試験で使用した臨床試験用 15 mg 製剤（ER17Y）及び市販用 15 mg 製剤（ER17）の組成を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1. ウパダシチニブの M16-098 臨床試験用及び市販用 15 mg 製剤の組成

Component	Quality Standard	Function	15 mg ER17Y (Study M16-098) Amount (mg)/Tablet	15 mg ER17Y (Study M16-098) % in Tablet[a]	15 mg ER17 (Commercial) Amount (mg)/Tablet	15 mg ER17 (Commercial) % in Tablet[a]
Tablet Core						
[redacted]						
Upadacitinib Hemihydrate[b]	In House Standard	Active	15.36	3.20	15.36	3.20
Microcrystalline Cellulose [redacted]	[redacted]					
Hypromellose 2208, 3550 mPa•s						
Water, Purified[d]						
[redacted]						
[redacted]						
Microcrystalline Cellulose [redacted]	[redacted]					
Mannitol						
Tartaric Acid [redacted]						
Hypromellose 2208, 3550 mPa•s						
Colloidal Silicon Dioxide/Silica, Colloidal Anhydrous						
Magnesium Stearate						

表 2.7.1-1. ウパダシチニブの M16-098 臨床試験用及び市販用 15 mg 製剤の組成（続き）

Component	Quality Standard	Function	15 mg ER17Y (Study M16-098)		15 mg ER17 (Commercial)	
			Amount (mg)/Tablet	% in Tablet[a]	Amount (mg)/Tablet	% in Tablet[a]
[redacted]						
Opadry II Yellow 85F32450						
Opadry II Purple 85F100091						
Water, Purified[d]						
Total Tablet Weight[f]						

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

a. Each ingredient expressed as a percentage of the total core weight.
b. Equivalent amount of hemihydrate to free base tablet strength.
c. Ph. Eur./NF Microcrystalline cellulose was used for ER17Y.
d. Removed during processing.
e. USP purified water was used for ER17Y.
f. Any differences are from totals due to rounding.
g. Ph. Eur./NF Silica, Colloidal Anhydrous/Colloidal Silicon Dioxide was used for ER17Y.
h. Ph. Eur./NF Magnesium Stearate was used for ER17Y.

2.7.1.1.2 分析法

ヒト血漿中のウパダシチニブ濃度は，関節リウマチの承認申請時と同一の，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法を用いて測定した。臨床試験で使用した測定法を表 2.7.1-2 に示した。

表 2.7.1-2. 臨床試験で使用したヒト血漿中ウパダシチニブ濃度測定法

Validation Report	Matrix	Report Site	Study
c-da-rd12654-val-lcms-pla c-da-rd160683-update-lcms-plasma c-da-rd181039-update-val-lcms-pla	plasma	AbbVie	M16-098 M20-017

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 M20-017 試験

M20-017 試験は，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後の条件下で，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 含量臨床試験用製剤と市販用製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する，第 I 相，単回投与，非盲検，ランダム化，4 期，4 順序，2 パートのクロスオーバー試験である。なお，30 mg 含量製剤は，AS 患者を対象とした第 II/III 相試験（M16-098 試験）で使用しておらず，AS における承認取得予定もない。

パート 1 では，39 名の健康被験者を対象として，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後における，ウパダシチニブ 15 mg 含量市販用製剤（試験製剤）に対するウパダシチニブ 15 mg 含量臨床試験用製剤（標準製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。線形混合効果解析により得られた相対的バイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を表 2.7.1-3 に示す。絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後のいずれの条件下においても，相対バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は，生物学的同等性の基準である 0.8～1.25 の範囲内であった。

表 2.7.1-3. 絶食条件下及び高脂肪/高カロリー食摂取後におけるウパダシチニブ 15 mg 含量臨床試験用製剤に対するウパダシチニブ 15 mg 含量市販用製剤の相対的バイオアベイラビリティ（点推定値及び 90%信頼区間）

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter(units)	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen B vs. A	C_{max} (ng/mL)	29.1	28.1	1.038	0.936 – 1.150
	AUC_t (ng•h/mL)	250	256	0.973	0.919 – 1.031
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	254	265	0.960	0.907 – 1.015
	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	184	184	1.003	0.938 – 1.072
	AUC_{12-t} (ng•h/mL)	62.7	70.3	0.892	0.823 – 0.968
Regimen D vs. C	C_{max} (ng/mL)	47.4	48.4	0.980	0.915 – 1.049
	AUC_t (ng•h/mL)	318	335	0.949	0.906 – 0.994
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	323	339	0.952	0.910 – 0.997
	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	267	281	0.949	0.897 – 1.004
	AUC_{12-t} (ng•h/mL)	49.1	51.4	0.956	0.882 – 1.036

Regimen A: Single 15 mg dose of upadacitinib Phase 2/3 AS formulation (ER17Y) administered under fasting conditions (reference for B).

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

Regimen C: Single 15 mg dose of upadacitinib Phase 2/3 AS formulation (ER17Y) administered after a high-fat/high-calorie meal (reference for D).

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

Note: Commercial formulation is also denoted as "market-image formulation" in the Study M20-017 Clinical Study Report.

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

M20-017 試験において，ウパダシチニブの市販用製剤と AS 患者を対象とした M16-098 試験に使用した臨床試験用製剤の相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は，生物学的同等性の基準の範囲内であった。その他のバイオアベイラビリティ試験又は生物学的同等性試験は実施していない。

2.7.1.3.1 食事の影響

関節リウマチの承認申請時に実施した第 I 相試験（M15-878 試験）から，ウパダシチニブ市販用製剤を投与後の血漿中 C_{max} 及び AUC_{inf} は，高脂肪/高カロリー食の摂取によってそれぞれ 39%及び 29%増加するものの，臨床的に意味のない程度の影響であることが示されている（関節リウマチ申請時 CTD 2.7.1.5.3）。この知見に基づき，ウパダシチニブは食事の有無にかかわらず投与することとしており，AS 患者を対象に実施した臨床試験でも食事の有無にかかわらず投与した。

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

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.3.1 AS 患者における母集団薬物動態 5
2.7.2.3.2 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 7
2.7.2.3.2.1 患者集団の影響（健康被験者，AS 及び RA 患者） 7
2.7.2.3.2.2 人種の影響 7
2.7.2.3.2.3 その他の内因性要因の影響 8
2.7.2.3.3 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 8
2.7.2.3.3.1 併用薬の影響 8
2.7.2.3.3.2 食事の影響 9
2.7.2.3.3.3 アルコールの影響 9
2.7.2.3.3.4 併用薬に及ぼすウパダシチニブの影響 9
2.7.2.3.4 曝露－反応解析 9
2.7.2.3.4.1 有効性に関する曝露－反応解析 9
2.7.2.3.4.2 安全性に関する曝露－反応解析 11
2.7.2.3.4.3 曝露－反応解析の結論及び申請用量の妥当性 13
2.7.2.3.4.4 特殊集団，食事の有無及び併用投与における用法・用量の妥当性 14

表一覧

表 2.7.2-1. AS 患者を対象としてウパダシチニブの薬物動態，有効性及び安全性を評価した第 II/III 相試験 4
表 2.7.2-3. AS 及び RA 患者にウパダシチニブを 1 日 1 回 15 mg 投与したときの定常状態でのウパダシチニブ血漿中曝露量（モデル推定値） 7

図一覧

図 2.7.2-1. AS 及び RA 患者における血漿中ウパダシチニブ濃度（実測値） 6
図 2.7.2-2. アジア人及び非アジア人 AS 患者における C_{avg} のモデル推定値 8
図 2.7.2-3. ウパダシチニブ曝露量（C_{avg}）の四分位別に集計した投与 14 週時における ASAS20 反応率及び ASAS40 反応率 10
図 2.7.2-4. ウパダシチニブ曝露量（C_{avg}）の四分位別に集計した投与 14 週時における安全性の結果 12
図 2.7.2-5. 投与 14 週時におけるヘモグロビン値のベースラインからの減少（ベースラインから 1 g/dL 超減少）の発現率の実測値及びモデル推定値 13

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
AD	atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society	国際脊椎関節炎評価学会
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{ss,\ 24}$	steady-state area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours after dosing	投与後 0 時間から 24 時間までの定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{avg}	average plasma concentration over a dosing interval	投与間隔中の平均血漿中濃度
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{trough}	concentration at the end of the dosing interval	投与間隔の終点における濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
IQR	inter-quartile range	四分位範囲
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PsA	psoriatic arthritis	関節症性乾癬
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ

2.7.2.1 背景及び概観

ウパダシチニブ（ABT-494）は選択的なヤヌスキナーゼの阻害剤であり，既存治療で効果不十分な関節リウマチ（以下「RA」）及び関節症性乾癬（以下「PsA」）に対する治療薬として，国内，米国や欧州を含む世界各国で，承認されている。更に，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，アトピー性皮膚炎（以下「AD」），多関節型若年性特発性関節炎，高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎を含むその他の免疫介在性炎症性疾患の治療薬としても開発中である。

強直性脊椎炎（以下「AS」）患者を対象とした本承認申請におけるウパダシチニブの用法・用量は，市販用製剤を用いた 1 日 1 回 15 mg 投与である。ウパダシチニブを単回及び反復投与したときの薬物動態，吸収，分布，代謝及び排泄，薬物相互作用及び特殊集団における薬物動態の評価を目的とした第 I 相試験は，RA の承認申請時に実施しており，AS を対象とした開発において新たな臨床薬理試験は実施していない。なお，ウパダシチニブの市販用製剤と AS 患者を対象とした第 II/III 相試験で使用した臨床試験用製剤のバイオアベイラビリティを評価した生物薬剤学試験（M20-017 試験）の成績は 2.7.1 項に記載した。

AS 患者を対象としたウパダシチニブ 1 日 1 回 15 mg 投与の有効性及び安全性は，M16-098 試験において評価した。M16-098 試験における対象被験者は，2 種類以上の非ステロイド系抗炎症剤を最大推奨用量又は最大耐量で計 4 週間以上投与され，治験責任（分担）医師によって効果不十分又は非ステロイド系抗炎症剤に忍容性がなかったか禁忌と判定された，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の使用経験がない活動性 AS 患者（日本人を含む）である。M16-098 試験から得られたデータを用いて，AS 患者におけるウパダシチニブの薬物動態及び曝露－反応関係を検討した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本承認申請にあたり，新たな第 I 相臨床薬理試験は実施していない。AS 患者を対象として実施した第 II/III 相試験を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1. AS 患者を対象としてウパダシチニブの薬物動態，有効性及び安全性を評価した第 II/III 相試験

試験	内容	投与
M16-098	2 種類以上の非ステロイド系抗炎症薬で効果不十分又は非ステロイド系抗炎症薬に対して忍容性がない若しくは禁忌で，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬使用経験がない AS 患者におけるウパダシチニブとプラセボの比較	ウパダシチニブを 1 日 1 回 15 mg

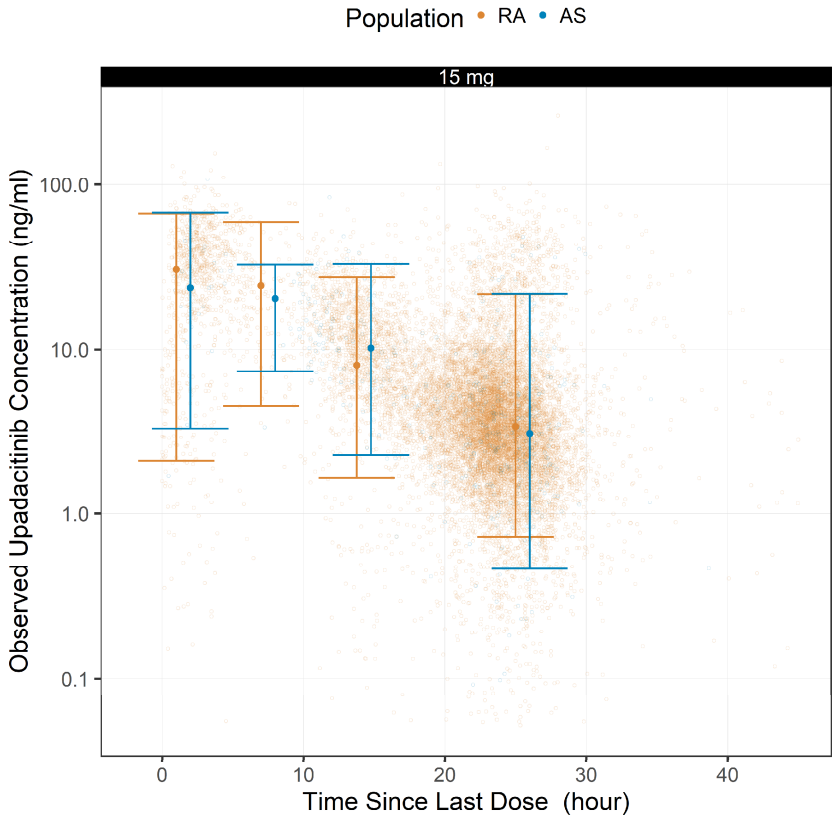
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

M16-098 試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態（以下「PPK」）解析により，AS 患者におけるウパダシチニブの薬物動態を評価した（R&D/21/0385）。AS 患者におけるウパダシチニブの薬物動態及び AS 患者と RA 患者のウパダシチニブの薬物動態の比較を 2.7.2.3.1 項に示す。また，M16-098 試験で得られたデータを用いて，曝露－反応解析を実施し，ウパダシチニブの血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係を評価した。その結果を 2.7.2.3.4.1 項及び 2.7.2.3.4.2 項に示す。本申請における用法・用量の妥当性については，2.7.2.3.4.3 項に詳述する。

2.7.2.3.1 AS 患者における母集団薬物動態

図 2.7.2-1 に示すように，血漿中ウパダシチニブ濃度（実測値）は AS 患者と RA 患者で顕著な重複を示しており，AS 患者における血漿中ウパダシチニブ濃度は RA 患者と類似していることが示された。このことより，AS 患者におけるウパダシチニブの薬物動態学的特性は，先に RA 患者で確立した PPK モデル（RA 患者及び健康被験者のデータを用いて確立した PPK モデル：R&D/18/0165［RA 申請時に提出済み］）を用いて検討することとした。

図 2.7.2-1. AS 及び RA 患者における血漿中ウパダシチニブ濃度（実測値）



橙色及び青色はそれぞれ RA 及び AS 患者におけるウパダシチニブ濃度を示す。それぞれの白抜き点は直近の投与からの経過時間におけるウパダシチニブ濃度の個別実測値を示す。また，それぞれの塗りつぶし点及びエラーバーは，直近の投与からの経過時間におけるウパダシチニブ濃度個別実測値を所定の時間範囲で集計したときの中央値及び 5/95 分位数を示す。

AS 患者におけるウパダシチニブの徐放性製剤の薬物動態は，ラグタイムを有する 0 次及び 1 次混合吸収過程で線形消失を仮定した 2-コンパートメントモデルにより，良好に記述された。M16-098 試験において AS 患者にウパダシチニブを 1 日 1 回 15 mg 投与したときの血漿中曝露量のモデル推定値を，RA 患者での値と比較して表 2.7.2-2 に示す。AS 患者における血漿中曝露量のモデル推定値は，RA の承認申請時に提出した RA 患者におけるモデル推定値と類似していることが示された。

表 2.7.2-2. AS 及び RA 患者にウパダシチニブを 1 日 1 回 15 mg 投与したときの定常状態でのウパダシチニブ血漿中曝露量（モデル推定値）

Population	C_{avg} (ng/mL) [median (5^{th} - 95^{th} percentiles)]	C_{trough} (ng/mL) [median (5^{th} - 95^{th} percentiles)]	C_{max} (ng/mL) [median (5^{th} - 95^{th} percentiles)]
AS	14.5 (9.78 – 25.9)	3.50 (1.20 – 19.9)	39.6 (28.7 – 50.3)
RA	15.1 (8.96 – 32.7)	3.82 (1.28 – 21.3)	41.1 (28.2 – 56.0)

C_{avg} = average plasma concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosing interval; C_{max} = maximum plasma concentration

Cross reference: R&D/21/0385; R&D/18/0165

2.7.2.3.2 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

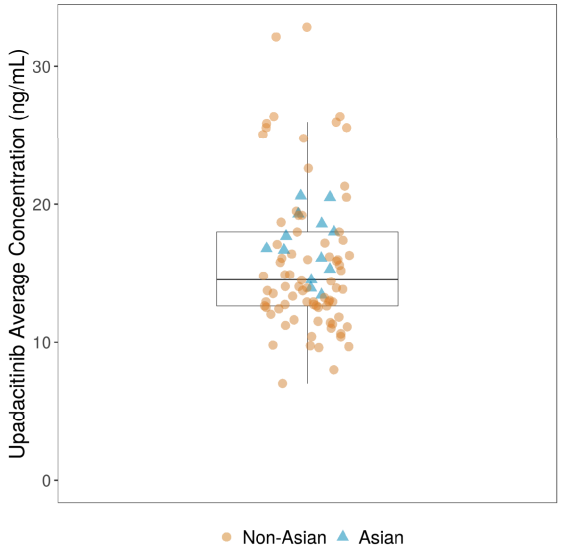
2.7.2.3.2.1 患者集団の影響（健康被験者，AS 及び RA 患者）

2.7.2.3.1 項に示したように，血漿中ウパダシチニブ濃度（実測値）は AS 患者と RA 患者で顕著な重複を示し，また，RA で確立した PPK モデルで AS 患者におけるウパダシチニブ薬物動態を良好に記述することができたことから，両患者集団における薬物動態が類似していることが確認された。また，本 PPK 解析の結果においても，先に RA 患者及び健康被験者を対象に実施した PPK 解析（RA 申請時 CTD2.7.2.3.5.1）と同様に，AS 患者及び RA 患者の見かけのクリアランスは健康被験者より 25%低く（AUC で約 33%高く）見積もられた。

2.7.2.3.2.2 人種の影響

アジア人（N = 13）及び非アジア人（N = 79）AS 患者にウパダシチニブを 1 日 1 回 15 mg 投与したときの定常状態におけるウパダシチニブ平均血漿中濃度（C_{avg}）の個別モデル推定値を図 2.7.2-2 に示す。ウパダシチニブの個別曝露量はアジア人及び非アジア人 AS 患者で類似していた。また，日本人 AS 患者（N = 6）における C_{max} 及び $AUC_{ss,24}$ の中央値（90%信頼区間）はそれぞれ 40.0 (34.8, 53.4) ng/mL 及び 416 (337, 494) ng•hr/mL であり，AS 患者全体集団と日本人 AS 患者で同程度であった。アジア人及び非アジア人でウパダシチニブの薬物動態が類似していることは，日本人，中国人及び欧米人を対象とした第 I 相臨床試験での成績（RA 申請時 CTD2.7.2.2.3.1）と一致しており，また，他の疾患（RA，PsA 及び AD 患者）における成績とも一致していた（それぞれ RA 申請時 CTD2.7.2.3.5.3，PsA 申請時 CTD2.7.2.3.2.3，AD 申請時 CTD2.7.2.3.2.4）。

図 2.7.2-2. アジア人及び非アジア人 AS 患者における C_{avg} のモデル推定値



青色三角印及び橙色丸印はそれぞれアジア人及び非アジア人における Cavg の個別モデル推定値を示す。箱ひげ図は全体集団（アジア人及び非アジア人）における中央値，四分位数範囲（IQR）及び IQR の 1.5 倍を示す。
Cross reference: R&D/21/0385

2.7.2.3.2.3 その他の内因性要因の影響

体重，年齢，性別，肝機能障害及び腎機能障害の影響に関する評価は RA 申請時に提出済みである（RA 申請時 CTD2.7.2.3.5.2 から 2.7.2.3.5.5）。本申請で実施した健康被験者，RA 患者及び AS 患者における PPK 解析及び AS 患者での有効性及び安全性に関する曝露－反応解析（2.7.2.3.4 項）に基づくと，これらの内因性要因を有する患者に対する用量調節は不要と考えられる。

2.7.2.3.3 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

2.7.2.3.3.1 併用薬の影響

併用薬の影響に関する評価は RA 申請時に提出済みである（RA 申請時 CTD2.7.2.3.6.1）。

ウパダシチニブは相互作用を受けやすい基質ではなく，ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC は，強い CYP3A 阻害薬との併用によってそれぞれ約 70%及び 75%増加し，強い CYP3A 誘導薬との併用によっていずれも約 50%減少することが示されている。また，強い CYP2D6 阻害薬，OATP1B 阻害薬，メトトレキサート，pH 調整剤，スタチン系薬剤については，これらの薬剤との併用はウパダシチニブの曝露量に影響を及ぼさないことが示されている。併用薬に及ぼすウパダシチニブの影響に関しては 2.7.2.3.3.4 項に示す。

2.7.2.3.3.2 食事の影響

M16-098 試験においては，ウパダシチニブは食事の有無にかかわらず投与された。

RA 申請時に提出した食事の影響に関する評価結果に基づくと（RA 申請時 CTD2.7.2.3.6.2），食事（高脂肪食）の影響によりウパダシチニブの AUC は 29%，C_{max} は 39%の増加を示したが，RA 患者を対象とした安全性に関する曝露－反応解析（RA 申請時 CTD2.7.1.5.3）及び AS 患者を対象とした安全性に関する曝露－反応解析（2.7.2.3.4.2）より，これらの増加に臨床的な意味はないと考えられた。

2.7.2.3.3.3 アルコールの影響

アルコールの影響に関する評価は RA 申請時に提出済みであり（RA 申請時 CTD2.7.2.3.6.3），製剤からのアルコールによるウパダシチニブ過剰放出は起こらないと考えられた。

2.7.2.3.3.4 併用薬に及ぼすウパダシチニブの影響

併用薬に及ぼすウパダシチニブの影響に関する評価は RA 申請時に提出済みである（RA 申請時 CTD2.7.2.3.7）。

臨床薬物相互作用試験及び生理学的薬物速度論モデルによる評価より，ウパダシチニブは，メトトレキサート，経口避妊薬（エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル），スタチン系薬剤（ロスバスタチン，アトルバスタチン）並びに CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A で代謝される薬物の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示されている。したがって，ウパダシチニブとの併用において，これらの薬剤に対する用量調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.4 曝露－反応解析

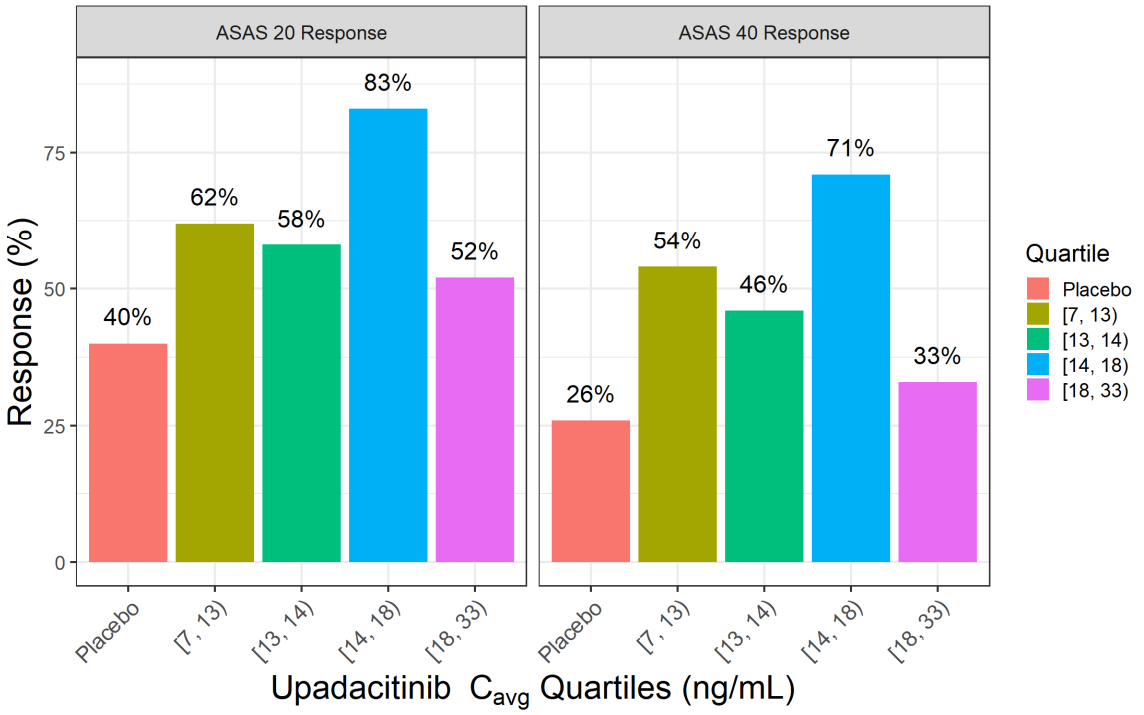
M16-098 試験で得られたデータを用いて曝露－反応解析を実施し，AS 患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量と有効性及び安全性との関係性について検討した（R&D/21/0385）。本曝露－反応解析における AS 患者の曝露量の指標には，PPK 解析での経験ベイズ推定により得られた C_{avg} の個別推定値を用いた。また，本試験で評価された曝露量（C_{avg}）範囲内において，曝露量と関連する有効性及び安全性評価項目を特定するために，各有効性及び安全性の結果を曝露量の四分位別に集計して図示した。

2.7.2.3.4.1 有効性に関する曝露－反応解析

有効性評価項目に関しては，ウパダシチニブ曝露量と投与 14 週時における国際脊椎関節炎評価学会（以下「ASAS」）20 反応及び ASAS 40 反応を達成した被験者の割合（以下「ASAS20 反応率」及び「ASAS40 反応率」）との関係性を検討した。

図 2.7.2-3 に示すように，ウパダシチニブ濃度上昇に伴って ASAS20 反応率及び ASAS40 反応率が高くなる傾向は認められず，ウパダシチニブ 1 日 1 回 15 mg 投与で得られる曝露量でこれらの有効性は最大に達することが示唆された。

図 2.7.2-3. ウパダシチニブ曝露量（C_{avg}）の四分位別に集計した投与 14 週時における ASAS20 反応率及び ASAS40 反応率



Cross reference: R&D/21/0385

2.7.2.3.4.2 安全性に関する曝露－反応解析

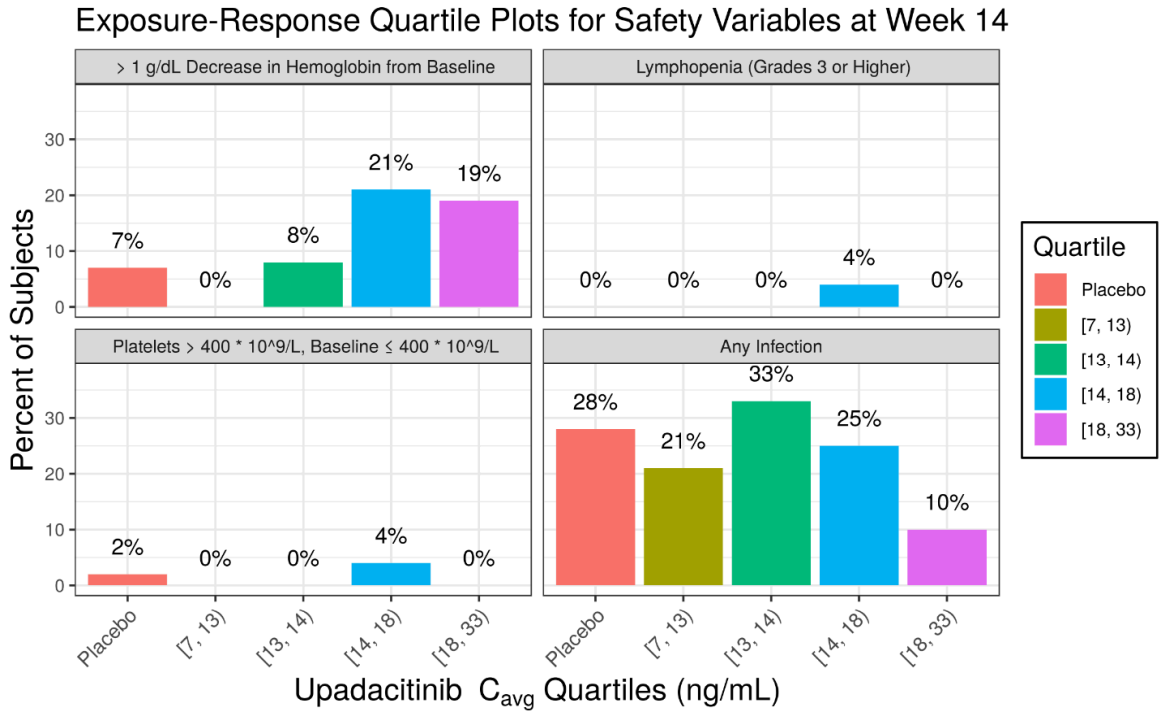
投与 14 週時における以下の有害事象及び臨床検査値異常の発現率について，ウパダシチニブの曝露量（C_{avg}）との関係を検討することとした。

- 重篤な感染症
- 感染症
- 肺炎
- 帯状疱疹
- 血小板数のベースラインからの増加（ベースラインで 400 × 10^9/L 以下で 600 × 10^9/L 以上，又は，400 × 10^9/L 超増加）
- ヘモグロビン値のベースラインからの減少（ベースラインから 2 g/dL 超，又は，1 g/dL 超減少）
- Grade 3 以上のリンパ球減少症
- Grade 3 以上の好中球減少症

これらの安全性評価項目のうち，ヘモグロビン値のベースラインからの減少（ベースラインから 1 g/dL 超減少），Grade 3 以上のリンパ球減少症，血小板数のベースラインからの増加（ベースラインで 400 × 10^9/L 以下で 400 × 10^9/L 超）及び感染症の発現率を曝露量の四分位別に集計した結果を図 2.7.2-4 に示す。検討した安全性評価項目のうち，曝露量との関係性が認められた項目はヘモグロビン値のベースラインからの減少（ベースラインから 1 g/dL 超減少）のみであった。なお，投与 14 週時までの，重篤な感染症，肺炎，帯状疱疹，血小板数のベースラインからの増加（ベースラインで 400 × 10^9/L 以下で 600 × 10^9/L 以上増加），ヘモグロビン値のベースラインからの減少（ベースラインから 2 g/dL 超減少）及び Grade 3 以上の好中球減少症の発現に関しては，例数が少なかったので解析は実施しなかった。

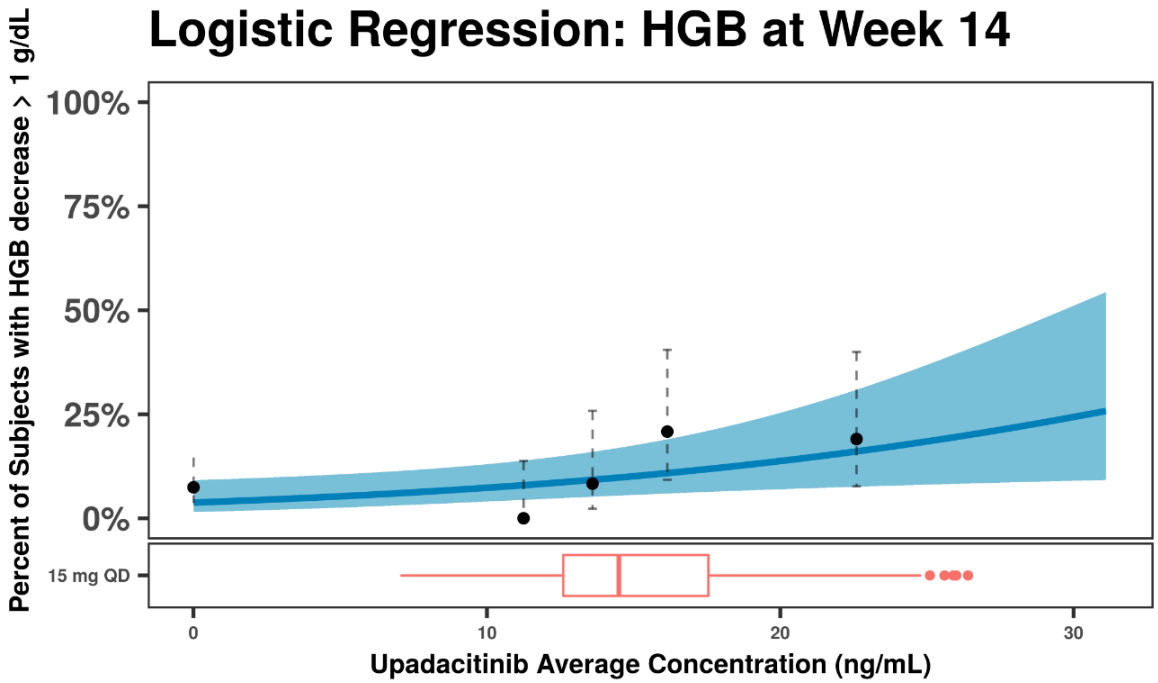
ウパダシチニブ曝露量と投与 14 週時におけるヘモグロビン値のベースラインからの減少（ベースラインから 1 g/dL 超減少）の関係性は，線形ロジスティックモデルを用いて良好に記述することができ，ウパダシチニブ曝露量の上昇により緩やかに発現率が増加する傾向が認められた（図 2.7.2-5）。

図 2.7.2-4. ウパダシチニブ曝露量（C_{avg}）の四分位別に集計した投与 14 週時における安全性の結果



Cross reference: R&D/21/0385

図 2.7.2-5. 投与 14 週時におけるヘモグロビン値のベースラインからの減少（ベースラインから 1 g/dL 超減少）の発現率の実測値及びモデル推定値



上段部分：青線及び青塗りは，投与 14 週時におけるヘモグロビン値のベースラインからの減少（ベースラインから 1 g/dL 超減少）した被験者の発現率のモデル推定値（それぞれ中央値及び 5/95 分位数範囲）を示す。黒点及びエラーバーは，当該事象の発現を所定の濃度範囲で集計した発現率の実測値（それぞれ中央値及び 5/95 分位数範）を示す。

下段部分：箱ひげ図はウパダシチニブ C_{avg} の中央値，四分位数範囲（IQR）及び IQR の 1.5 倍を示す。点は IQR の 1.5 倍を超えた個別値を示す。

Cross reference: R&D/21/0385

2.7.2.3.4.3 曝露－反応解析の結論及び申請用量の妥当性

有効性に関する投与 14 週時の ASAS20 反応率及び ASAS40 反応率の曝露－反応解析では，ウパダシチニブ 1 日 1 回 15 mg 投与において，ウパダシチニブ曝露量の増加に伴い有効性が高くなる傾向は認められなかった。この結果より，ウパダシチニブ 1 日 1 回 15 mg 投与で得られる曝露量で AS 患者に対する有効性は最大に達しており，1 日 1 回 15 mg より高い投与量で更に有効性が高くなる可能性は低いと考えられた。

安全性に関しては，投与 14 週時の感染症，血小板数のベースラインからの増加，Grade 3 以上のリンパ球減少症の発現率について，ウパダシチニブ曝露量の増加に伴う増加傾向は認められなかった。14 週時におけるヘモグロビン値のベースラインからの減少（ベースラインから 1 g/dL 超減少）の発現率に関しては，ウパダシチニブ曝露量の増加によりわずかに増加する傾向

が認められたものの，より臨床的に意味のある 14 週時におけるヘモグロビン値のベースラインから 2 g/dL 超減少の発現は認められなかった。

本曝露－反応解析の結果は，AS 患者にウパダシチニブを 1 日 1 回 15 mg 投与するという本申請用量を支持するものであった。

2.7.2.3.4.4 特殊集団，食事の有無及び併用投与における用法・用量の妥当性

ウパダシチニブの薬物動態は，AS 患者と RA 患者で類似していた。また，AS 患者から得られたデータを用いて安全性に関する曝露－反応解析を実施した結果，これまでに RA 患者で認められていなかった新たな曝露量依存的な有害事象及び臨床検査値異常は特定されなかった。そのため，既承認の RA 患者の治療における推奨と同様に，腎機能障害，軽度又は中等度の肝機能障害，体重，性別，人種に基づく用量調節は，AS の治療においても必要ないと考えられる。

また，ウパダシチニブは食事の有無にかかわらず投与することが可能である。重度肝機能障害を有する被験者を対象としたウパダシチニブの試験は実施していない。強い CYP3A 誘導薬（リファンピシン等）との併用については，ウパダシチニブの曝露量が減少することが報告されており（M13-540 試験：RA 申請時に提出済み），治療効果を減弱させる可能性がある。長期にわたって強い CYP3A 阻害薬（ケトコナゾール等）を併用する場合には，注意が必要である（M13-401 試験：RA 申請時に提出済み）。特殊集団，食事の有無及び併用投与における用法・用量の妥当性についての詳細は，RA 承認申請時の CTD2.7.2.3.8.4.5 に記載している。

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験 6
2.7.3.1.2 試験デザイン 6
2.7.3.1.2.1 M16-098 試験 6
2.7.3.1.2.2 M19-944 試験 11
2.7.3.1.3 有効性評価項目 17
2.7.3.1.3.1 臨床反応の評価 17
2.7.3.1.3.2 疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカム 18
2.7.3.1.3.3 付着部炎 19
2.7.3.1.3.4 脊椎可動性 19
2.7.3.1.3.5 炎症の客観的評価 20
2.7.3.1.3.6 その他の有効性評価 20
2.7.3.1.4 解析対象集団 20
2.7.3.1.5 統計解析 20
2.7.3.1.5.1 M16-098 試験 20
2.7.3.1.5.2 M19-944 試験 21
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 22
2.7.3.2.1 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 23
2.7.3.2.1.1 M16-098 試験 23
2.7.3.2.1.1.1 人口統計学的特性 23
2.7.3.2.1.1.2 疾患関連の特性 24
2.7.3.2.1.2 M19-944 試験 27
2.7.3.2.1.2.1 人口統計学的特性 27
2.7.3.2.1.2.2 疾患関連の特性 29
2.7.3.2.2 被験者の内訳 34
2.7.3.2.2.1 M16-098 試験 34
2.7.3.2.2.2 M19-944 試験 35
2.7.3.2.3 有効性の結果 37
2.7.3.2.3.1 主要評価項目及び副次評価項目 37
2.7.3.2.3.1.1 M16-098 試験 37
2.7.3.2.3.1.2 M19-944 試験 40

2.7.3.2.3.2 臨床反応 44
2.7.3.2.3.2.1 M16-098 試験 44
2.7.3.2.3.2.2 M19-944 試験 46
2.7.3.2.3.3 疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカム 48
2.7.3.2.3.3.1 M16-098 試験 48
2.7.3.2.3.3.2 M19-944 試験 49
2.7.3.2.3.4 末梢症状（付着部炎及び末梢関節炎） 51
2.7.3.2.3.4.1 M16-098 試験 51
2.7.3.2.3.4.2 M19-944 試験 52
2.7.3.2.3.5 脊椎可動性....52
2.7.3.2.3.5.1 M16-098 試験 52
2.7.3.2.3.5.2 M19-944 試験 52
2.7.3.2.3.6 炎症の評価....52
2.7.3.2.3.6.1 M16-098 試験 52
2.7.3.2.3.6.2 M19-944 試験 53
2.7.3.2.3.7 その他の有効性評価の結果....54
2.7.3.2.3.7.1 M16-098 試験 54
2.7.3.2.3.7.2 M19-944 試験 55
2.7.3.2.3.8 部分集団解析 56
2.7.3.2.3.8.1 M16-098 試験 56
2.7.3.2.3.8.2 M19-944 試験 59
2.7.3.2.3.9 日本人集団の有効性解析 63
2.7.3.2.3.9.1 M16-098 試験 63
2.7.3.2.3.9.1.1 試験対象集団 63
2.7.3.2.3.9.1.1.1 人口統計学的特性及びベースラインのその他の基準値の特性 63
2.7.3.2.3.9.1.1.2 被験者の内訳 63
2.7.3.2.3.9.1.2 主要評価項目 63
2.7.3.2.3.9.1.3 主な副次評価項目 64
2.7.3.2.3.9.2 M19-944 試験 65
2.7.3.2.3.9.2.1 試験対象集団 65
2.7.3.2.3.9.2.1.1 人口統計学的特性及びベースラインのその他の基準値の特性 65
2.7.3.2.3.9.2.1.2 被験者の内訳 65
2.7.3.2.3.9.2.2 主要評価項目 65

2.7.3.2.3.9.2.3 主な副次評価項目 67
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 67
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 67
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 67
2.7.3.5.1 臨床反応 69
2.7.3.5.2 疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカム 70
2.7.3.5.3 付着部炎及び脊椎可動性 71
2.7.3.5.4 炎症の客観的評価 72
2.7.3.5.5 その他の有効性評価項目の結果 72
2.7.3.6 付録 75

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	–	ウパダシチニブ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AO	as observed	–
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society	国際脊椎関節炎評価学会
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score	強直性脊椎炎疾患活動性スコア
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life	–
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	バース強直性脊椎炎疾患活動性指標
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index	バース強直性脊椎炎疾患機能指標
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	バース強直性脊椎炎疾患計測学指標
$BASMI_{lin}$	Linear Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	線形バース強直性脊椎炎疾患計測学指標
bDMARD	biologic disease-modifying antirheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
C_{avg}	average concentration	平均濃度
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性たん白
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug	既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CSE	Clinical Summary of Efficacy	–
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DVU	discovertebral unit	椎間板・椎骨単位
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue	慢性疾患療法の機能的評価–倦怠感
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HI	Health Index	健康指標
HLA-B27	human leukocyte antigen-B27	ヒト白血球抗原 B27
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性たん白
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
IL	interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JPSA	Japan population sub-group analysis	–
LS mean	least squares mean	最小二乗平均値
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis	マーストリヒト強直性脊椎炎付着部炎スコア

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）
	Score	
MI	multiple imputation	多重補完法
MMRM	mixed effect model repeated measurement	混合効果・反復測定モデル
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NRI	non-responder imputation	ノンレスポンダーインピュテーション
NRS	numerical rating scale	数値化格付けスケール
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
PBO	placebo	プラセボ
PGA	Physician's Global Assessment of Disease Activity	疾患活動性の医師による全般的評価
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	partial remission	部分寛解
PtGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity	疾患活動性の患者による全般的評価
QD	once daily	1 日 1 回
QoL	quality of life	生活の質
SD	standard deviation	標準偏差
SF-36	36-Item Short Form Health Survey	36 項目 Short Form 健康調査票
SF-36 MCS	36-Item Short Form Health Survey Mental Component Summary	36 項目 Short Form 健康調査票精神的側面の QoL サマリー
SF-36 PCS	36-Item Short Form Health Survey Physical Component Summary	36 項目 Short Form 健康調査票身体的側面の QoL サマリー
SI	sacroiliac	仙腸（関節）
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム
SSZ	sulfasalazine	サラゾスルファピリジン
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験

ウパダシチニブの活動性強直性脊椎炎の成人患者に対する適応追加を目的とした本承認申請は，ランダム化プラセボ対照国際共同第 II/III 相試験である M16-098 試験の中間治験総括報告書（以下「M16-098 試験中間 CSR」［5.3.5.1-1 項］）及び第 III 相試験である M19-944 試験 Study 1 の中間治験総括報告書（以下「M19-944 試験中間 CSR」［5.3.5.1-2 項］）のデータに基づいている。M16-098 試験では，2 種類以上の非ステロイド系抗炎症薬（以下「NSAID」）で効果不十分又は NSAID に対して忍容性がないか禁忌で，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）の使用経験のない活動性強直性脊椎炎被験者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を評価した。M19-944 試験 Study 1 では，bDMARD で効果不十分な活動性強直性脊椎炎被験者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を評価した。なお，以下，特に断りがない限り，「M19-944 試験」は M19-944 試験 Study 1 を示す。

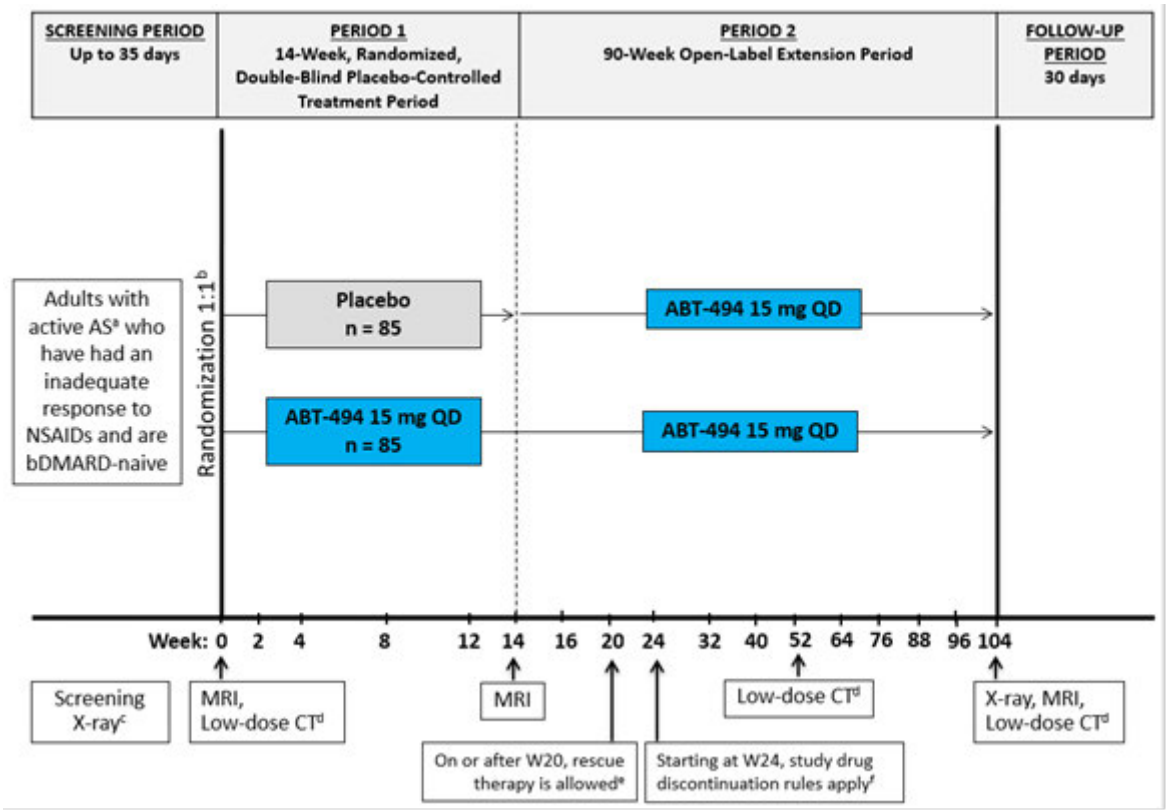
2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 M16-098 試験

M16-098 試験は，活動性強直性脊椎炎被験者 187 例を対象として，2 つのピリオドで構成される多施設共同第 II/III 相試験である（図 2.7.3-1）。第 1 ピリオドは，NSAID で効果不十分又は NSAID に忍容性がなかったか禁忌と判定された bDMARD 使用経験のない活動性強直性脊椎炎被験者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の安全性及び有効性をプラセボと比較評価する 14 週間のランダム化二重盲検並行群間プラセボ対照期間である。対象被験者は，2 種類以上の NSAID を最大推奨用量又は最大耐量で計 4 週間以上投与され，治験責任（分担）医師によって効果不十分又は NSAID に忍容性がなかったか禁忌と判定された患者とした。また，本試験に適切な被験者集団の選定及び試験期間中の被験者の安全性確保のため，その他にも選択基準及び除外基準を設定した。適格基準を満たした被験者をウパダシチニブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付けた。

第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した強直性脊椎炎被験者を対象にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する非盲検長期継続投与期間である。第 2 ピリオドでは，すべての被験者にウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与するが，本試験期間中，治験実施医療機関及び被験者に対して第 1 ピリオドの治療割付けの盲検性を維持することとした。第 2 ピリオドに移行し，ウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与されたすべての被験者はいずれも，ウパダシチニブの投与を早期に中止したか，ウパダシチニブを 52 週間以上投与されていた。

図 2.7.3-1. 試験デザインの概略：M16-098 試験



AS = ankylosing spondylitis; ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drug; CT = computer tomography; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; MRI = magnetic resonance imaging; NRS = numeric rating scale; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs; QD = once daily; SSZ = Sulfasalazine; ULN = upper limit of normal; W = week

a. Clinical diagnosis of AS and meeting the modified New York Criteria for AS. Subject must have had baseline disease activity as defined by having BASDAI score ≥ 4 and Patient's Assessment of Total Back Pain score ≥ 4 based on a 0 – 10 NRS at the Screening and Baseline Visit.

b. Stratified by geographic region (US/Canada, Japan, rest of world) and hsCRP (≤ ULN vs > ULN).

c. The x-rays of the spine and pelvis were not required during the Screening Period if the subject had a previous anteroposterior pelvis x-ray and lateral spine x-rays within 90 days of the Screening Period, provided that the x-rays were confirmed to be adequate for the required evaluations and were deemed acceptable by the central imaging vendor.

d. For subjects at select sites who consent to participation in the low-dose CT scan substudy.

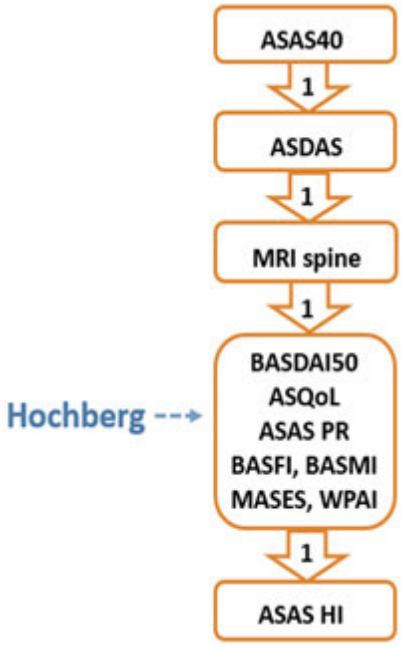
e. Starting at Week 16, subjects who do not achieve at least an ASAS20 response at two consecutive visits will have the option to add or modify doses of NSAIDs, acetaminophen/paracetamol, low potency opioid medications (tramadol or combination of acetaminophen and codeine or hydrocodone), and/or modify dose of MTX or SSZ at Week 20 or thereafter.

f. Starting at Week 24, subjects who still do not achieve at least an ASAS20 response at two consecutive visits will be discontinued from study drug treatment.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Figure 1

主要評価項目は，投与 14 週時における国際脊椎関節炎評価学会（以下「ASAS」）40 反応を達成した被験者の割合（以下「ASAS40 反応率」）とした。ASAS40 反応は，強直性脊椎炎の徴候及び症状のベースラインからの 40%以上の改善と定義され，複数の関連する有効性の評価項目に基づいている（ASAS の詳細は 2.7.3.1.3.1 項を参照）。主要評価項目及び多重性を調整した主な副次評価項目を投与 14 週時に評価した。投与 14 週時におけるこれらの評価項目を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1. 投与 14 週時の主要評価項目及び多重性を調整した主な副次評価項目：M16-098 試験

Rank Upadacitinib vs Placebo alpha = 0.05	Endpoint
	Proportion of subjects with ASAS40 (Primary Endpoint) Δ Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) (CRP) Δ MRI Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) score (Spine) Proportion of subjects with BASDAI50 response Δ Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) Proportion of subjects with ASAS partial remission (PR) Δ Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) Δ Linear Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index ($BASMI_{lin}$) Δ Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) Δ Work Productivity & Activity Impairment (WPAI) Δ ASAS Health Index (HI)

Δ change from baseline

Note: BASDAI50, ASQoL, ASAS PR, BASFI, $BASMI_{lin}$, MASES, and WPAI were tested in the Hochberg procedure, and no ranking was specified among them. Per the Hochberg procedure, all endpoints were tested using the assigned α according to the magnitude of nominal *P*-value starting from the largest one. If an endpoint was significant, all endpoints with smaller *P*-values were significant. If an endpoint was not significant, then the procedure advanced to the next endpoint.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.1 9

また，追加の評価項目として，ASAS20 反応を達成した被験者の割合（以下「ASAS20 反応率」），ASAS 及び強直性脊椎炎疾患活動性スコア（以下「ASDAS」）（CRP）の各ドメイン，

ASDAS（CRP）疾患活動性及び反応の分類，疼痛の評価項目｛全般背部痛；頚部，背部及び臀部を含む脊椎痛（バース強直性脊椎炎疾患活動性指標［以下「BASDAI」］の質問 2）；夜間背部痛；末梢関節痛；疼痛の全般的評価｝，並びに炎症の評価項目（磁気共鳴画像法［以下「MRI」］カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム［以下「SPARCC」］仙腸［以下「SI」］関節，高感度 C 反応性たん白［以下「hsCRP」］）を第 1 ピリオド及び第 2 ピリオドの規定の来院日に評価した。

試験デザインの特徴

本試験のデザインの重要な特徴を表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-2. 試験デザインの重要な特徴：M16-098 試験

Design Feature	Description
Appropriate subject population	Adult subjects ≥ 18 years of age, clinical diagnosis of AS and meeting the modified New York Criteria for AS who have had an inadequate response to or intolerance or contraindication for NSAIDs and were bDMARD-naïve.
	Active disease defined as Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score ≥ 4 and a Patient's Assessment of Total Back Pain score ≥ 4 based on a 0 – 10 Numeric Rating Scale (NRS) at the Screening and Baseline Visit
	Subjects were excluded if they had an inflammatory arthritis of etiology other than axial SpA.
	Stable doses (≥ 28 days) of MTX, leflunomide, SSZ, and/or hydroxychloroquine were allowed. Stable doses (≥ 14 days) of oral NSAIDs, corticosteroids, tramadol, combination of acetaminophen and codeine or hydrocodone, and/or non-opioid analgesics were allowed.
	No prior exposure to a JAK inhibitor or bDMARD with a potential therapeutic impact on AS was allowed.
Randomization	Eligible subjects were randomized 1:1 to upadacitinib 15 mg QD or placebo. Randomization was stratified by Screening hsCRP (≤ ULN vs > ULN) and geographic region (United States [US]/Canada, Japan, rest of the world).
Double-blind dosing	The 14-week placebo-controlled study period was double-blind, and investigators and subjects are blinded to Period 1 treatment throughout the study.
Choice of primary endpoint	ASAS40 was chosen as the primary endpoint.
Timing of primary and key secondary endpoints	Week 14 was the time point chosen for primary and secondary endpoints, including the key multiplicity-adjusted endpoints（表 2.7.3-1）and other key secondary endpoints.

AS = ankylosing spondylitis

適応対象となる患者集団を代表する被験者において，ウパダシチニブとプラセボの比較評価に対するバイアスを避けるため，これらの特徴を設けた。個々の評価項目及び複合評価項目は，強直性脊椎炎での主要なアウトカムの評価項目として認められており，また，体軸性脊椎関節

炎の欧州の規制ガイドライン[1]及びその他の世界の強直性脊椎炎に対する登録臨床プログラムと一貫している。

用法・用量の選択

M16-098 試験で設定したウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の用法・用量は，関節リウマチを対象とした 2 つの第 II 相試験（M13-537 試験及び M13-550 試験）及び 2 つの第 III 相試験（M13-549 試験及び M13-542 試験）の計 4 試験の結果を用いて実施したウパダシチニブの曝露－反応解析の結果，並びにヤヌスキナーゼ阻害薬であるトファシチニブの強直性脊椎炎を対象とした第 IIb 相試験の公表結果[2]を基に選択した。

関節リウマチ被験者を対象としたウパダシチニブの第 II 相試験及び第 III 相試験で得たデータを用いた曝露－反応解析により，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与での血漿中曝露量で，ウパダシチニブの有効性が最大となることが明らかとなった。更に，曝露－反応解析により，15 mg 1 日 1 回未満（例：7.5 mg 1 日 1 回）の用量では，有効性は準至適に留まることが予測された。

関節リウマチ被験者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験で得たデータを用いた様々な安全性の評価項目の曝露－反応解析（用量範囲：7.5 mg，15 mg 及び 30 mg）では，投与 12 / 14 週時又は投与 24 / 26 週時のいずれの時点でも，肺炎，帯状疱疹感染，血小板数の変化（血小板 600×10^9/L 以上［ベースライン：400×10^9/L 以下］，血小板 400×10^9/L 超［ベースライン：400×10^9/L 以下］），リンパ球減少症（グレード 4 以上），及び好中球減少症（グレード 3 以上）の曝露量に依存した発現の増加は認められなかった。

ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回以上の用量の投与では，投与 12 / 14 週時及び投与 24 / 26 週時のヘモグロビンのベースラインからの減少（1 g/dL 超及び 2 g/dL 超）の発現率がプラセボ及びウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与と比較して顕著に高かった。

強直性脊椎炎被験者を対象としたトファシチニブの第 IIb 相試験で得たデータより，プラセボ投与と比較してトファシチニブ 5 mg 1 日 2 回投与及び 10 mg 1 日 2 回投与は，強直性脊椎炎の徴候及び症状の軽減，並びに疾患の客観的評価項目の改善において臨床的に有効であることが明らかになった[2]。ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回の用量は，トファシチニブの 5 mg 1 日 2 回の用量と同等か，それ以上であると予想された。

以上のとおり，関節リウマチを対象としたウパダシチニブの第 II 相試験及び第 III 相試験での有効性及び安全性の曝露－反応解析の結果，並びに強直性脊椎炎を対象としたトファシチニブの第 IIb 相試験のデータから，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与により，活動性強直性脊椎炎患者での最適なベネフィットーリスクバランスが得られると考えた。したがって，期待される有効性及び許容可能な安全性プロファイルに基づき，M16-098 試験で検討するウパダシチニブ投与量として 15 mg 1 日 1 回の用量を選択した。

評価試験とした強直性脊椎炎を対象とした第 II/III 相試験である本試験では，ウパダシチニブの徐放性製剤を評価した。

2.7.3.1.2.2 M19-944 試験

M19-944 試験は，bDMARD で効果不十分な活動性強直性脊椎炎被験者（Study 1）及び X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎被験者（Study 2）を含む活動性体軸性脊椎関節炎被験者を対象とした 2 つの独立した試験で構成される多施設国際共同第 III 相試験である（治験実施計画書：「マスタープロトコール」を使用）（図 2.7.3-2）。本試験の治験実施計画書では，スクリーニングプラットフォーム及び複数の実施手順が Study 1 及び Study 2 で共通しているが，ランダム化及びデータ収集は各試験で独立して実施することとした。被験者集団は Study 1 及び Study 2 間で重複しておらず，対照群も試験ごとに設定した。また，目的，仮説検定並びに主要評価項目及び副次評価項目に対する適切な検出力を試験ごとに設定した。そのため，解析及び報告は試験ごとに実施し，各試験は規制当局への報告において独立した試験であった。

M19-944 試験 Study 1 は，420 例の成人の活動性強直性脊椎炎被験者を対象にウパダシチニブを投与する多施設共同第 III 相試験であり，現在進行中である。本試験は，35 日間のスクリーニング期，14 週間のランダム化二重盲検並行群間プラセボ対照期間（二重盲検投与期），90 週間の非盲検長期継続投与期間（非盲検継続投与期）及び 30 日の追跡調査来院からなる（図 2.7.3-2）。二重盲検投与期では，1 種類又は 2 種類の bDMARD による治療歴があり，効果不十分（適切な用量での bDMARD の 12 週間以上の投与後）又は bDMARD に忍容性がなく（投与期間不問），当該 bDMARD 療法を中止した活動性強直性脊椎炎被験者を対象として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の安全性及び有効性をプラセボと比較評価した。2 種類の bDMARD による治療歴のある被験者の割合は，すべての被験者の 30%以下とした。対象被験者は，強直性脊椎炎と診断され，強直性脊椎炎の改訂ニューヨーク基準を満たし，全脊椎強直が認められない患者とした。また，本試験に適切な被験者集団の選定及び試験期間中の被験者の安全性確保のため，その他にも選択基準及び除外基準を設定した。適格基準を満たした被験者をウパダシチニブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付けた。

非盲検継続投与期では，二重盲検投与期を完了した強直性脊椎炎被験者を対象にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の長期的な安全性及び忍容性を評価した。非盲検継続投与期間中は，すべての被験者にウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与するが，本試験期間中，治験実施医療機関及び被験者に対して二重盲検投与期の治療割付けの盲検性を維持することとした。

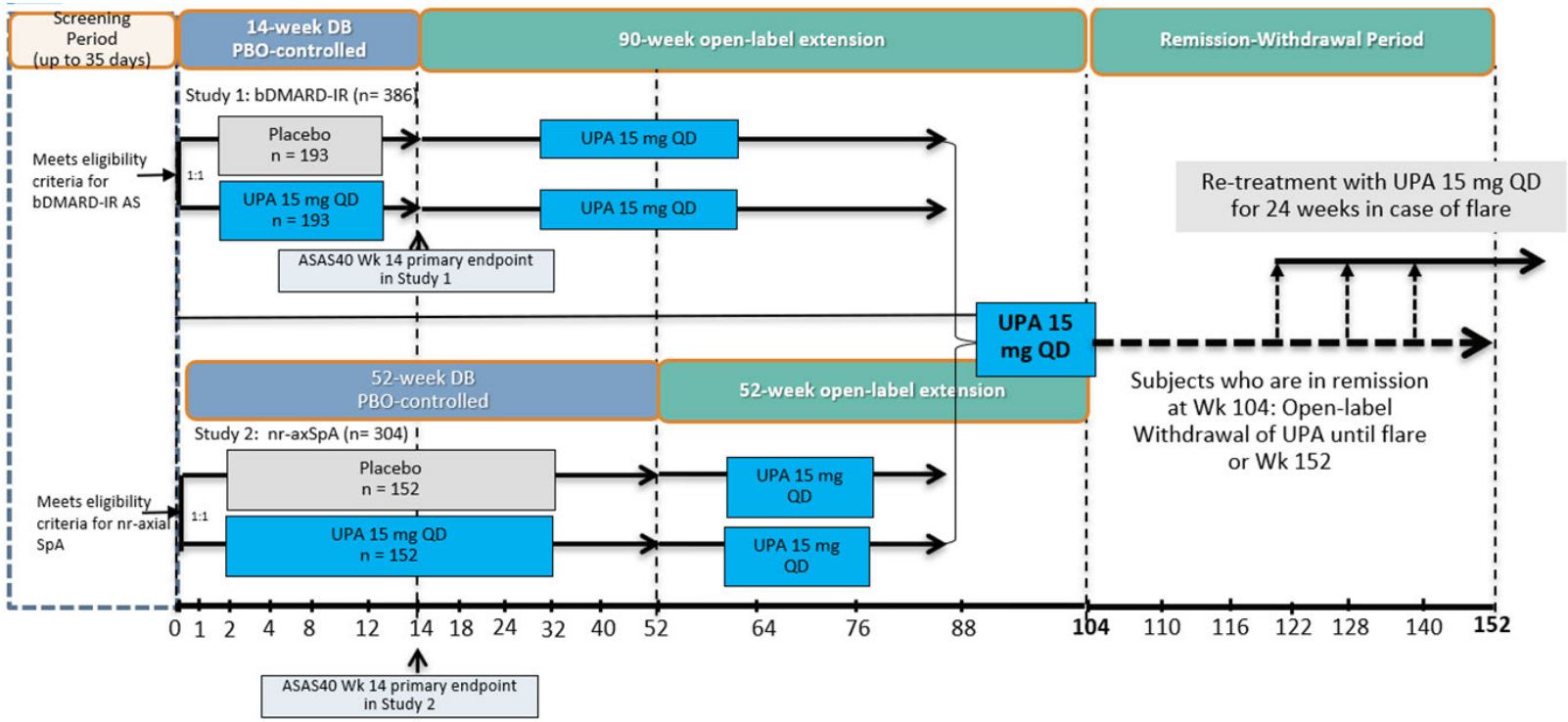
寛解・投与中止期

投与 104 週時に寛解状態にある被験者を寛解・投与中止期に適格とした。投与開始後 152 週時までウパダシチニブを投与せずに被験者を追跡調査し，疾患のフレアの有無を評価することとした。フレアの定義は，2 週間以上の間隔をおいた連続 2 回の来院時に ASDAS（CRP）2.1 以上又は 1 回の来院時に ASDAS（CRP）3.5 超とした。寛解・投与中止期間中にフレアが認められた場合は，フレアが認められた時点から 24 週間又は各国の要件に応じてそれ以上の期間にわたって非盲検下でウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与（再投与）することとした。フレアが認められなかった場合は，ウパダシチニブを投与せずに投与開始後 152 週時まで追跡調査することとした。

投与 104 週時に寛解状態にない被験者については，30 日の追跡調査来院後に試験を終了するか，該当する場合は，各国の要件を満たす場合に限り，事前に規定した時点まで非盲検下でのウパダシチニブの投与を可能とした。

なお，本臨床的有効性では，M19-944 試験については投与 14 週時までの二重盲検投与期のデータを示す。

図 2.7.3-2. 試験デザインの概略：M19-944 試験



AS = ankylosing spondylitis; ASAS = Assessment of SpondyloArthritis International Society; DB = double-blind; bDMARD-IR = biologic disease-modifying antirheumatic drug inadequate responder; nr-axSpA = non-radiographic axial spondyloarthritis; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib; Wk = week

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Figure 1

13

主要評価項目は，投与 14 週時における ASAS40 反応率とした。ASAS40 反応率の詳細は，2.7.3.1.3.1 項に示す。投与 14 週時における多重性を調整した副次評価項目を以下に示す。

1. ASDAS（CRP）のベースラインからの変化量
2. MRI SPARCC スコア（脊椎）のベースラインからの変化量
3. BASDAI50 反応を達成した被験者の割合（以下「BASDAI50 反応率」）（BASDAI スコアにおいてベースラインから 50%以上改善した被験者の割合）
4. ASAS20 反応率
5. ASDAS 非活動性疾患（ASDAS が 1.3 未満）
6. 全般背部痛の患者による評価（数値化格付けスケール［以下「NRS」］スコア 0–10）のベースラインからの変化量
7. 夜間背部痛の患者による評価（NRS スコア 0–10）のベースラインからの変化量
8. ASDAS 低疾患活動性（ASDAS が 2.1 未満）
9. バース強直性脊椎炎疾患機能指標（以下「BASFI」）のベースラインからの変化量
10. ASAS 部分寛解（以下「PR」）率（ASAS の各 4 ドメインでのスコアが 2 単位以下であった被験者の割合）
11. Ankylosing Spondylitis Quality of Life（以下「ASQoL」）のベースラインからの変化量
12. ASAS 健康指標（以下「HI」）のベースラインからの変化量
13. 線形バース強直性脊椎炎疾患計測学指標（以下「$BASMI_{lin}$」）のベースラインからの変化量
14. マーストリヒト強直性脊椎炎付着部炎スコア（以下「MASES」）（ベースラインで付着部炎を有する［MASES が 0 超］被験者対象）のベースラインからの変化量

また，追加の副次評価項目として，投与 14 週時の MRI SPARCC スコア（SI 関節）のベースラインからの変化量も評価した。

その他，有効性評価項目について，主要評価項目及び副次評価項目として規定した時点以外にも，二重盲検投与期間中の規定来院日の結果の解析を追加で実施した。

試験デザインの特徴

本試験のデザインの重要な特徴を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3. 試験デザインの重要な特徴：M19-944 試験

Design Feature	Description
Appropriate subject population	Adult subjects ≥ 18 years of age, clinical diagnosis of AS and meeting the modified New York Criteria for AS who have had an inadequate response to or intolerance or contraindication to NSAID therapy and who had an inadequate response to 1 or 2 bDMARDs (at least 1 TNF inhibitor or 1 IL-17 inhibitor). Subjects were excluded if they had lack of efficacy to 2 bDMARDs.
	Active disease defined as BASDAI score ≥ 4 and a Patient's Assessment of Total Back Pain score ≥ 4 based on a 0 – 10 Numeric Rating Scale at the Screening and Baseline Visits.
	Subjects were excluded if they had total spinal ankylosis.
	Stable doses (≥ 28 days) of methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine, chloroquine, and/or apremilast were allowed. Stable doses (≥ 14 days) of oral NSAIDs, corticosteroids, tramadol, combination of acetaminophen and codeine or hydrocodone, and/or non-opioid analgesics were allowed.
	No prior exposure to a JAK inhibitor was allowed.
Randomization	Eligible subjects were randomized 1:1 to upadacitinib or placebo. Randomization was stratified by Screening hsCRP (≤ULN vs > ULN), prior bDMARD use (1 TNF inhibitor, 1 IL-17 inhibitor, and "other"), and geographic region (United States /Canada vs rest of the world excluding Japan and China). The "other" category of prior bDMARD use included exposure to 2 bDMARDs and could not exceed 30% of subjects. Japan and China each had a separate randomization schedule stratified by hsCRP (≤ ULN versus > ULN) collected at Screening Visit.
Double-blind dosing	The 14-week placebo-controlled study period was double-blind, and investigators and subjects are blinded to Double-Blind Period treatment throughout the study.
Choice of primary endpoint	ASAS40 was chosen as the primary endpoint.
Timing of primary and key secondary endpoints	Week 14 was the time point chosen for primary and secondary endpoints, including the multiplicity-controlled secondary endpoints and additional secondary endpoints.

AS = ankylosing spondylitis; ASAS40 = Assessment of SpondyloArthritis international Society 40% improvement; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; bDMARDs = biologic disease-modifying antirheumatic drugs; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; IL = interleukin; JAK = Janus kinase; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drugs; TNF = tumor necrosis factor; ULN = upper limit of normal.

個々の評価項目及び複合評価項目を含むこれらの特徴を設けた理由は，M16-098 試験のデザインの重要な特徴を設けた理由に準ずる（2.7.3.1.2.1 項）。

用法・用量の選択

M19-944 試験で設定したウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の用法・用量は，第 II/III 相試験の M16-098 試験（bDMARD 使用経験のない強直性脊椎炎）の結果（曝露－反応解析を含む），並びに関節リウマチを対象としたウパダシチニブの第 II 相試験及び第 III 相試験（M13-537 試験，

M13-550 試験，M13-549 試験，M13-542 試験，M15-555 試験，M14-465 試験及び M13-545 試験）で得たデータを用いた曝露－反応解析の結果を基に選択した。

ウパダシチニブの血漿中曝露量（平均濃度［以下「C_{avg}」］）と ASAS 反応率（ASAS20 及び ASAS40）及び安全性評価項目（帯状疱疹感染，肺炎，あらゆる感染症，重篤な感染症，ヘモグロビン，リンパ球又は好中球のベースラインからの減少，及び血小板数のベースラインからの増加）との曝露－反応関係は，M16-098 試験のデータを用いて評価した。これらの解析結果から，15 mg 1 日 1 回投与したとき，ウパダシチニブの C_{avg} 値での ASAS20 反応率及び ASAS40 反応率はプラセボと比較して高く，ウパダシチニブを投与した被験者で ASAS20 反応率又は ASAS40 反応率が曝露量に依存して上昇する傾向は認められなかった。これらの結果から，強直性脊椎炎患者では，15 mg 1 日 1 回投与時のウパダシチニブの曝露量で有効性が最大となることが示された。同様に，ウパダシチニブの血漿中曝露量と安全性評価項目との曝露－反応関係の評価でも，ヘモグロビン値がベースライン時から 1 g/dL 超減少したことを除き，安全性の事象の発現に曝露量に依存した変化は認められないことが示された。

関節リウマチ被験者を対象としたウパダシチニブの第 II 相試験及び第 III 相試験で得たデータを用いた曝露－反応解析により，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与での血漿中曝露量で，ウパダシチニブの有効性が最大となることが明らかとなった。

関節リウマチ被験者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験で得たデータを用いた様々な安全性の評価項目の曝露－反応解析（用量範囲：7.5 mg，15 mg 及び 30 mg）では，投与 12 週時又は投与 24 週時のいずれの時点でも，肺炎，帯状疱疹感染，血小板数の変化（血小板 600×10^9/L 以上又は血小板 400×10^9/L 以上［ベースライン：400×10^9/L 以下］），リンパ球減少症（グレード 4 以上），及び好中球減少症（グレード 3 以上）の曝露量に依存した発現の増加は認められなかった。関節リウマチ被験者で，ウパダシチニブの血漿中曝露量の増加に伴い，投与 12 週時及び投与 24 週時にヘモグロビンのベースラインからの減少（1 g/dL 超及び 2 g/dL 超），投与 12 週時にグレード 3 以上のリンパ球減少症，並びに投与 24 週時に重篤な感染症の発現率の増加傾向が認められた。したがって，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与で，関節リウマチに対するウパダシチニブの有効性が最大となり，曝露量の増加による臨床検査値への影響の増加が回避される。

以上のとおり，第 II/III 相試験の M16-098 試験（bDMARD 使用経験のない強直性脊椎炎），並びに関節リウマチを対象としたウパダシチニブの第 II 相試験及び第 III 相試験での有効性及び安全性の曝露－反応解析の結果から，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与により，bDMARD で効果不十分な強直性脊椎炎患者での最適なベネフィットーリスクバランスが得られると考えた。したがって，期待される有効性及び許容可能な安全性プロファイルに基づき，M19-944 試験で検討するウパダシチニブ投与量として 15 mg 1 日 1 回の用量を選択した。

評価試験とした強直性脊椎炎を対象とした本試験では，ウパダシチニブの徐放性製剤を評価した。

2.7.3.1.3 有効性評価項目

ウパダシチニブの有効性は，妥当性が確認されている評価項目を用いて評価した。ウパダシチニブの有効性評価に用いた臨床反応の評価項目及び患者報告アウトカムを以下に示す。これらの評価は，M16-098 試験及び M19-944 試験の各治験実施計画書で規定した定期的な間隔で実施した。

2.7.3.1.3.1 臨床反応の評価

臨床反応は，ASAS40 反応率，ASAS20 反応率，ASAS PR 率，BASDAI のベースラインからの変化量，BASDAI50 反応率，ASDAS（CRP），並びに ASDAS（CRP）疾患活動性及び反応の分類を用いて評価した。

- ASAS のドメイン
  - 疾患活動性の患者による全般的評価（以下「PtGA」）―PtGA（NRS スコア 0–10）
  - 疼痛―全般背部痛の患者による評価（NRS スコア 0–10）
  - 機能―BASFI（NRS スコア 0–10）
  - 炎症―朝のこわばりに関連する 2 つの BASDAI の質問の平均値（BASDAI の質問 5 及び 6 の NRS スコア 0–10 の平均値）
- ASAS40 反応率―主要評価項目
  上記の 4 ドメイン中 3 ドメイン以上においてベースラインから 40%以上及び 2 単位以上（0–10 評価スケールに基づく）改善し，かつ残るドメインで悪化（1 単位以上の悪化と定義される）が認められなかった被験者の割合。
- ASAS20 反応率
  上記の 4 ドメイン中 3 ドメイン以上においてベースラインから 20%以上及び 1 単位以上（0–10 評価スケールに基づく）改善し，かつ残るドメインで悪化（20%以上の悪化及び 1 単位以上の悪化と定義される）が認められなかった被験者の割合。
- ASAS PR 率
  上記の各 4 ドメインでのスコアが 2 単位以下であった被験者の割合。
- PtGA（NRS スコア 0–10）
  患者による 0–10 の NRS スコア（スコアが高いほど疾患活動性が高い）を用いた疾患活動性の全般的評価。
- BASDAI
  疾患活動性の程度を評価する指標であり，強直性脊椎炎の次の 5 つの主要症状に関する 6 つの質問に対して 0–10 の NRS スコアを用いて評価する：疲労感，脊椎（頚部，背部及び臀部）痛，末梢関節痛 / 腫脹，局限性圧痛（腱及び靭帯の炎症である付着部炎），及び朝のこわばり（継続時間及び程度）。BASDAI の総スコアの範囲は 0–10 であり，スコアが高いほど疾患活動性が高いことを示す。質問 1 から 5 の回答範囲は 0（全くない）から 10（非常に強い），質問 6 の回答範囲は 0（0 時間）から 10（2 時間以上）であり，5 は 1 時間を表す。
- BASDAI50 反応率
  BASDAI スコアにおいてベースラインから 50%以上改善した被験者の割合。

- ASDAS（CRP）
次の 5 つの疾患活動性の項目を合わせた複合指標：脊椎痛（BASDAI の質問 2 NRS スコア 0–10），末梢関節痛 / 腫脹（BASDAI の質問 3 NRS スコア 0–10），朝のこわばりの継続時間（BASDAI の質問 6 NRS スコア 0–10），PtGA 及び hsCRP。スコアが高いほど疾患活動性が高いことを示す。
- ASDAS（CRP）疾患活動性及び反応の分類
ASDAS スコアは，次の ASDAS 疾患活動性及び反応の定義に分類される。
  - ASDAS 非活動性疾患：ASDAS が 1.3 未満
  - ASDAS 低疾患活動性：ASDAS が 2.1 未満
  - ASDAS 大幅改善：ベースラインからの変化量が–2.0 以下
  - ASDAS 臨床的に重要な改善：ベースラインからの変化量が–1.1 以下
- hsCRP
臨床検査による末梢血中における炎症の急性期反応物質の評価。hsCRP 値の減少は全身性炎症の軽減を示す。
- 患者報告による炎症の評価（BASDAI の質問 5 及び 6 の平均値）
朝のこわばりの程度は 0（全くない）から 10（非常に強い）の範囲で評価する。朝のこわばりの継続時間は 0（0 時間）から 10（2 時間以上）の範囲で 5 を 1 時間として評価する。

2.7.3.1.3.2 疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカム

- 全般背部痛の患者による評価（NRS スコア 0–10）
「全く痛みなし」を 0，「最も強い痛み」を 10 として評価する。
- 頚部，背部及び臀部を含む脊椎痛（BASDAI の質問 2）
強直性脊椎炎による頚部，背部及び臀部の全般的な疼痛の程度を 0（全くない）から 10（非常に強い）の範囲で患者が評価する。
- 夜間背部痛の患者による評価
夜間背部痛の程度を 0–10 の NRS スコアを用いて，「全く痛みなし」を 0，「考えられるなかで最悪の痛み」を 10 として評価する。
- 末梢関節痛 / 腫脹（BASDAI の質問 3）
頚部，背部又は臀部の疼痛を除く関節痛 / 腫脹の程度を 0（全くない）から 10（非常に強い）の範囲で患者が評価する。
- 疼痛の患者による全般的評価（NRS スコア 0–10）
「全く痛みなし」を 0，「強い痛み」を 10 として評価する。
- BASFI
強直性脊椎炎の機能障害を評価する指標。10 項目からなり，服を着る，腰を曲げる，手を伸ばす，振り返る，及び階段を上がるなどの被験者の活動能力を 0–10 の NRS スコアを用いて，0（簡単）から 10（全くできない）の範囲で評価する。総スコアの範囲は 0–10 であり，スコアが高いほど身体機能が悪化していることを示す。
- ASQoL
強直性脊椎炎に特異的な生活の質（以下「QoL」）を評価する指標。18 項目からな

り，日常生活の活動能力，情緒的機能，疼痛，疲労感及び睡眠障害などを評価する。各項目のスコアは「1」又は「0」からなり，「1」は項目に該当する場合で QoL の低下を示す。総スコアの範囲は 0–18 であり，スコアが高いほど QoL が低下していることを示す。

- ASAS HI
  強直性脊椎炎を含む体軸性脊椎関節炎に特異的な指標。17 項目からなり，体軸性脊椎関節炎患者に典型的かつ関連のある全般的機能及び健康を評価する。各項目のスコアは「0：そう思わない」又は「1：そう思う」からなり，疼痛，情緒的機能，睡眠，性的機能，可動性，セルフケア及び社会生活を評価する。総スコアの範囲は 0–17 であり，スコアが低いほど健康状態が良好であることを示す。
- 36 項目 Short Form 健康調査票（以下「SF-36」）
  健康関連 QoL の包括的尺度であり，身体機能，身体的健康問題による役割制限，精神的健康問題による役割制限，社会生活機能，身体の痛み，活力，心の健康及び全体的健康感の 8 つのドメインからなる。各ドメインのスコアの範囲は 0–100 であり，スコアが高いほどアウトカムが良好であることを示す。2 つのサマリースコア（身体的側面の QOL サマリー［以下「PCS」］スコア及び精神的側面の QOL サマリー［以下「MCS」］）スコアは 8 つのドメインから算出する。
- 慢性疾患療法の機能的評価–倦怠感（以下「FACIT-F」）
  13 項目からなる患者報告による倦怠感の評価。スコアの範囲は 0–52 であり，スコアが高いほど倦怠感が小さいことを示す。
- 倦怠感 / 疲労（BASDAI の質問 1）
  倦怠感 / 疲労の程度を 0（全くない）から 10（非常に強い）の範囲で患者が評価する。

2.7.3.1.3.3 付着部炎

- MASES を用いて強直性脊椎炎の付着部炎を評価する。13 部位における付着部炎の有無について，被験者の反応を記録し，評価する。次の部位について付着部炎があり（1）又はなし（0）として評価する：左右の第 1 肋骨肋軟骨連結，左右の第 7 肋骨肋軟骨連結，左右の上後腸骨棘，左右の上前腸骨棘，左右の腸骨稜，左右のアキレス腱近位付着部及び第 5 腰椎棘突起。総スコアの範囲は 0–13 である。

2.7.3.1.3.4 脊椎可動性

- バース強直性脊椎炎疾患計測学指標（以下「BASMI」）
  強直性脊椎炎患者の脊椎可動性を評価する指標。次の BASMI の項目を用いて $BASMI_{lin}$ 複合スコアを算出する：腰椎側屈，耳珠から壁までの距離，腰椎前屈，内顆間距離及び頚部回旋。各項目のスコアを 0–10 で評価し，5 項目のスコアの平均を $BASMI_{lin}$ 総スコアとする。スコアが低いほど可動域の制限が少ないことを示す。

2.7.3.1.3.5 炎症の客観的評価

- MRI SPARCC スコア（脊椎）
  合計 23 ヵ所の椎間板・椎骨単位（以下「DVU」）を被験者ごと及び評価時点ごとに評価者が評価する。最も重症度の高い 6 つの DVU を各評価者が選択し，MRI SPARCC スコア（脊椎）として算出する。6 つの DVU の最大総スコアは 108 である。
- MRI SPARCC スコア（SI 関節）
  short-tau inversion recovery 法を用い，6 つの連続したスライスについてスコア化する。1 スライスごとに左右の SI 関節をそれぞれ四分割し，スコア化する。各スライスの最大スコアは 12 であり，6 スライスすべての最大総スコアは 72 である。
- CRP
  ASDAS（CRP）の複合スコアの一部として 2.7.3.1.3.1 項に示したとおり，hsCRP（基準値上限［以下「ULN」］2.87 mg/L）を炎症の客観的な臨床検査評価項目とする。

2.7.3.1.3.6 その他の有効性評価

- 仕事の生産性及び活動障害（以下「WPAI」）
  presenteeism，absenteeism，overall work productivity loss 及び daily activity impairment を含む仕事の生産性の患者報告による評価。
- 疾患活動性の医師による全般的評価（以下「PGA」）
  治験責任（分担）医師による 0–10 の NRS スコアを用いた被験者の現在の疾患活動性の全般的評価。「疾患活動性なし」を 0，「高疾患活動性」を 10 として評価する。

2.7.3.1.4 解析対象集団

M16-098 試験及び M19-944 試験のすべての有効性の解析は，ランダムに割り付けられ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた最大の解析対象集団（以下「FAS」）を対象に実施した。また，M16-098 試験では FAS の部分集団として，FAS のすべての被験者のうち，第 1 ピリオドの投与 14 週時まで治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者を治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下「PPS」）に含め，治験実施計画書からの重大な逸脱の影響を評価するため，PPS を対象に主要評価項目の追加解析を実施した。M19-944 試験でも FAS の部分集団として，FAS のすべての被験者のうち，主要解析に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者を PPS に含め，同様に主要評価項目の追加解析を実施した。

2.7.3.1.5 統計解析

2.7.3.1.5.1 M16-098 試験

M16-098 試験の有効性の解析方法に関する詳細は，統計解析計画書に記載した（M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.1 9）。主要評価項目は投与 14 週時の ASAS40 反応率とした。また多重性を調整した主な副次評価項目も投与 14 週時で解析した。多重性を調整した主な副次評価項目の解析において，ステップダウン法による検定手順には Hochberg 法により検定した評価項目

（BASDAI50 反応率，ASAS PR 率，並びに ASQoL，BASFI，$BASMI_{lin}$，MASES 及び WPAI のベースラインからの変化量）も含めた（表 2.7.3-1）。Hochberg 法では，*P* 値の大きさに基づき調整した α を割り当てた。主要解析方法の要約を表 2.7.3-4 に示す。

本項で示す全体集団の有効性評価項目の解析結果で，第 1 ピリオドの各投与群の 14 週時までのベースラインからの変化量の平均値は，特に断りがない限り，最小二乗平均値（以下「LS mean」）を示す。

表 2.7.3-4.　　主要評価項目及び主な副次評価項目の主要解析方法：M16-098 試験

Endpoints (upadacitinib vs placebo)	Primary Analysis Methods
Proportion of subjects achieving: • ASAS40 • ASAS PR • BASDAI50 • ASAS20	• Point estimate and 95% CI of the response rate for upadacitinib group and placebo group. The 95% CI was based on normal approximation. • Point estimate, 95% CI, and *P*-value for the treatment comparison between upadacitinib group and placebo group, where the *P*-value is constructed using the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for stratification factor of hsCRP level (≤ ULN vs > ULN). The 95% CI was based on normal approximation. • Imputation: NRI for primary analysis • Analysis Set: FAS
Change from Baseline in: • ASDAS(CRP) • MRI SPARCC Spine score • ASQoL • BASFI • $BASMI_{lin}$ • MASES • WPAI • ASAS HI • MRI SPARCC SI joint score	• LS mean and 95% CI within each treatment group using MMRM model with fixed effects of treatment, visit and treatment-by-visit interaction, hsCRP level (≤ ULN vs > ULN) and baseline value as covariate. • LS mean, 95% CI and *P*-values between upadacitinib group and the placebo group using MMRM model with fixed effects of treatment, visit and treatment-by-visit interaction, hsCRP level (≤ ULN vs > ULN) and baseline value as covariate. • Analysis Set: FAS

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.1　9

2.7.3.1.5.2　　M19-944 試験

M19-944 試験の有効性の解析方法に関する詳細は，統計解析計画書に記載した（M19-944 試験中間 CSR Appendix 16.1　9）。規制当局への報告を目的とした主要評価項目は投与 14 週時の ASAS40 反応率とした。また多重性を調整した副次評価項目も投与 14 週時で解析した。主要解析方法の要約を表 2.7.3-5 に示す。

表 2.7.3-5. 主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目の主要解析方法：M19-944 試験

Endpoints (upadacitinib vs placebo)	Primary Analysis Methods
Proportion of subjects achieving: • ASAS40 • BASDAI50 response • ASAS20 response • ASDAS(CRP) Inactive Disease • ASDAS(CRP) Low Disease Activity • ASAS PR	• Point estimate and 95% CI of the response rate for upadacitinib group and placebo group are based on NRI-MI inference from multiple imputed datasets. • Point estimate, 95% CI, and *P*-value for the treatment comparison between upadacitinib group and placebo group are based on NRI-MI inference from multiple imputed datasets, where the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for stratification factor of hsCRP level (≤ ULN vs > ULN) is used within each imputed dataset. • Imputation: NRI-MI for primary analysis • Analysis Set: FAS
Change from Baseline in: • ASDAS(CRP) • MRI SPARCC Spine score • Patient's Assessment of Total Back Pain NRS (Score 0 – 10) • Patient's Assessment of Nocturnal Back Pain NRS (Score 0 – 10) • BASFI • ASQoL • ASAS HI • $BASMI_{lin}$ • MASES	• LS mean and 95% CI within each treatment group using MMRM model with fixed effects of treatment, visit and treatment-by-visit interaction, stratification factor of hsCRP level (≤ ULN vs > ULN) and baseline value as covariate. • LS mean, 95% CI and *P*-values for the treatment comparison between upadacitinib group and the placebo group using MMRM model with fixed effects of treatment, visit and treatment-by-visit interaction, stratification factor of hsCRP level (≤ ULN vs > ULN) and baseline value as covariate. • Analysis Set: FAS

ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL = Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; $BASMI_{lin}$ = Linear Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; FAS = full analysis set; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; LS = least square; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MMRM = mixed effect model repeated measurement; MRI SPARCC = magnetic resonance imaging Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; NRI-MI = non-responder imputation incorporating multiple imputation; NRS = numerical rating scale; PR = partial remission; ULN = upper limit of normal; vs = versus

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Appendix 16.1　9

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

M16-098 試験及び M19-944 試験の要約を表 2.7.3.6-1 に示す。

22

2.7.3.2.1 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.3.2.1.1 M16-098 試験

2.7.3.2.1.1.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.3-6 に示す。

FAS において，男性の割合が 70.6%であり，半数以上（58.3%）が 40 歳から 64 歳であった。本試験の男性及び女性被験者の比率は，集団ベースの推定 [3]，臨床試験 [4] 及び強直性脊椎炎の臨床コホート [5-7] で報告された人口統計学的特性での比率と一貫していた。

表 2.7.3-6. ランダム化されたすべての被験者の主な人口統計学的特性（FAS）：M16-098 試験

	Total (N = 187)
Sex – n (%)	
Female	55 (29.4)
Male	132 (70.6)
Race – n (%)	
White	155 (82.9)
Black or African American	3 (1.6)
Asian	29 (15.5)
Age group (Years) – n (%)	
< 40	67 (35.8)
40 – 64	109 (58.3)
≥ 65	11 (5.9)
Body Mass Index (BMI) category (kg/m^2) – n (%)	
< 25	77 (41.2)
≥ 25	110 (58.8)
Region – n (%)	
North America	19 (10.2)
Western Europe	63 (33.7)
Eastern Europe	70 (37.4)
Asia[a]	26 (13.9)
Other[b]	9 (4.8)

a. 13 subjects each were from Japan and the Republic of Korea.

b. Australia and New Zealand.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 8

2.7.3.2.1.1.2 疾患関連の特性

ベースラインの疾患特性を表 2.7.3-7 に示す。

BASDAI 及び ASDAS（CRP）の各総スコア及び各項目，PtGA，疼痛の患者による全般的評価，hsCRP 並びに MRI SPARCC スコアを含む疾患活動性の主な指標の値は，活動性強直性脊椎炎の被験者集団に特有のものであった。

表 2.7.3-7. ベースラインの疾患特性（FAS）：M16-098 試験

	Total (N = 187)
Duration (Years) of AS Symptoms	
n	187
Mean (SD)	14.4 (10.76)
Median (min, max)	10.6 (0.5, 51.9)
Duration (Years) since AS Diagnosis	
n	187
Mean (SD)	6.9 (8.94)
Median (min, max)	3.5 (0.1, 40.9)
Duration (Years) since AS Diagnosis – n (%)	
< 5	110 (58.8)
≥ 5	77 (41.2)
HLA-B27 – n (%)	
Positive	143 (76.5)
Negative	41 (21.9)
Missing	3 (1.6)
Key Disease History at Screening – n (%)	
Psoriasis	7 (3.7)
Inflammatory bowel disease	4 (2.1)
Anterior uveitis	40 (21.4)
Patient Global Assessment of Disease Activity (NRS score 0 – 10)	
n	185
Mean (SD)	6.7 (1.73)
Median (min, max)	7.0 (1, 10)
Patient's Assessment of Total Back Pain (NRS score 0 – 10)	
n	186
Mean (SD)	6.8 (1.78)
Median (min, max)	7.0 (2, 10)

	Total (N = 187)
Patient's Global Assessment of Pain (NRS score 0 – 10)	
n	185
Mean (SD)	6.9 (1.58)
Median (min, max)	7.0 (1, 10)
BASDAI	
n	186
Mean (SD)	6.4 (1.66)
Median (min, max)	6.7 (1, 10)
Inflammation (mean of Questions 5 and 6 of BASDAI NRS score 0 – 10)	
n	186
Mean (SD)	6.6 (1.94)
Median (min, max)	6.5 (1, 10)
Function - Represented by the BASFI (score 0 – 10)	
n	185
Mean (SD)	5.4 (2.26)
Median (min, max)	5.9 (0, 10)
ASDAS(CRP)	
n	185
Mean (SD)	3.6 (0.76)
Median (min, max)	3.6 (1, 5)
MRI SPARCC Score (Spine)[a]	
n	165
Mean (SD)	11.2 (14.41)
Median (min, max)	4.5 (0, 68)
MRI SPARCC Score (SI Joint)[a]	
n	164
Mean (SD)	6.6 (9.88)
Median (min, max)	0.5 (0, 40)
BASMI	
n	187
Mean (SD)	3.6 (1.46)
Median (min, max)	3.4 (1, 7)
Presence of Enthesitis (MASES > 0)	
Yes	109 (58.3)
No	78 (41.7)

	Total (N = 187)
MASES for Subjects with Baseline Enthesitis	
n	109
Mean (SD)	3.8 (2.74)
Median (min, max)	3.0 (1, 13)
ASQoL	
n	185
Mean (SD)	10.1 (4.96)
Median (min, max)	10.0 (0, 18)
ASAS HI	
n	185
Mean (SD)	8.4 (3.97)
Median (min, max)	8.0 (0, 17)
WPAI Overall Work Impairment (0 – 100)[b]	
n	130
Mean (SD)	53.8 (26.30)
Median (min, max)	57.8 (0, 100)
High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) (mg/L) at Screening	
n	187
Mean (SD)	10.7 (11.88)
Median (min, max)	7.4 (0.2, 78.4)
hsCRP Level at Screening – n (%)	
> ULN	135 (72.2)
≤ ULN	52 (27.8)
Physician's Global Assessment of Disease Activity NRS score 0 – 10	
n	178
Mean (SD)	6.8 (1.51)
Median (min, max)	7.0 (1, 10)

AS = ankylosing spondylitis ASQoL = AS quality of life; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; HI = health index; HLA-B27 = human leukocyte antigen-B27; NRS = numeric rating scale; SD = standard deviation; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; ULN = upper limit of normal; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

a. Includes baseline MRI data up to 3 days post first dose of study drug.

b. Including subjects currently employed according to WPAI S0.

Note: hsCRP ULN = 2.87 mg/L.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 9

前治療薬及び併用薬

NSAID が禁忌の 1 例を除いたすべての被験者（186/187 例）に NSAID の前治療歴があった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1　6.2.1）。各投与群で，被験者の約 37%から 38%に既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）の前治療歴があり（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1　6.3.1），約 18%から 19%に副腎皮質ステロイドの前治療歴があった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1　6.4.1）。

第 1 ピリオドで，1 種類以上の NSAID を併用した被験者の割合はプラセボ群で 86.2%及びウパダシチニブ群で 76.3%（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1　6.6.1），1 種類以上の副腎皮質ステロイドを併用した被験者の割合はプラセボ群で 12.8%及びウパダシチニブ群で 6.5%（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1　6.8.1），csDMARD を併用した被験者の割合はプラセボ群で 18.1%及びウパダシチニブ群で 14.0%であった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1　6.7.1）。

2.7.3.2.1.2 M19-944 試験

2.7.3.2.1.2.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.3-8 に示す。

FAS において，男性の割合は 74.0%，被験者の 52.4%が 40 歳から 64 歳であり，人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡していた。本試験の男性及び女性被験者の比率は，集団ベースの推定 [3]，臨床試験 [4] 及び強直性脊椎炎の臨床コホート [5-7] で報告された人口統計学的特性での比率と一貫していた。

表 2.7.3-8. 主な人口統計学的特性（FAS）：M19-944 試験

	Placebo (N = 209)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211)	Total (N = 420)
Sex – n (%)			
Male	158 (75.6)	153 (72.5)	311 (74.0)
Female	51 (24.4)	58 (27.5)	109 (26.0)
Ethnicity – n (%)			
Hispanic or Latino	20 (9.6)	17 (8.1)	37 (8.8)
Not Hispanic or Latino	189 (90.4)	194 (91.9)	383 (91.2)
Race – n (%)			
White	169 (80.9)	168 (79.6)	337 (80.2)
Black or African American	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (1.0)
Asian	37 (17.7)	42 (19.9)	79 (18.8)
Age (Years)			
Mean (SD)	42.2 (11.78)	42.6 (12.39)	42.4 (12.08)

27

	Placebo (N = 209)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211)	Total (N = 420)
Median (min, max)	41.0 (20, 75)	42.0 (20, 82)	41.0 (20, 82)
Age group (Years) – n (%)			
< 40	92 (44.0)	87 (41.2)	179 (42.6)
40 – < 65	108 (51.7)	112 (53.1)	220 (52.4)
≥ 65	9 (4.3)	12 (5.7)	21 (5.0)
Weight (kg)			
Mean (SD)	78.0 (17.26)	80.5 (19.28)	79.2 (18.33)
Median (min, max)	76.0 (42, 141)	79.0 (38, 144)	77.7 (38, 144)
Weight (kg) – n (%)			
< 60	27 (12.9)	26 (12.3)	53 (12.6)
60 – < 80	92 (44.0)	82 (38.9)	174 (41.4)
≥ 80	90 (43.1)	103 (48.8)	193 (46.0)
Body Mass Index (kg/m^2)			
Mean (SD)	26.4 (4.97)	27.2 (5.67)	26.8 (5.34)
Median (min, max)	25.9 (16, 40)	26.3 (16, 48)	26.1 (16, 48)
Body Mass Index category (kg/m^2) – n (%)			
< 25	93 (44.5)	80 (37.9)	173 (41.2)
≥ 25	116 (55.5)	131 (62.1)	247 (58.8)
Region – n (%)			
North America	25 (12.0)	25 (11.8)	50 (11.9)
South/Central America	14 (6.7)	13 (6.2)	27 (6.4)
Western Europe	25 (12.0)	16 (7.6)	41 (9.8)
Eastern Europe	98 (46.9)	109 (51.7)	207 (49.3)
Asia[a]	34 (16.3)	41 (19.4)	75 (17.9)
Other[b]	13 (6.2)	7 (3.3)	20 (4.8)
Tobacco – n (%)			
Current	55 (26.4)	53 (25.2)	108 (25.8)
Former	29 (13.9)	31 (14.8)	60 (14.4)
Never	124 (59.6)	126 (60.0)	250 (59.8)
Unknown	1	1	2
Alcohol Use – n (%)			
Current	71 (34.3)	87 (41.6)	158 (38.0)
Former	17 (8.2)	13 (6.2)	30 (7.2)
Never	119 (57.5)	109 (52.2)	228 (54.8)
Unknown	2	2	4

28

FAS = full analysis set; max = maximum; min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation

a. China, Taiwan, South Korea, and Japan.

b. Australia, Israel, and New Zealand.

Note: Percentages calculated on non-missing values. Nicotine/Alcohol percentages calculated on 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：M19-944 試験中間 CSR Table 6

2.7.3.2.1.2.2 疾患関連の特性

ベースラインの疾患特性（全般）を表 2.7.3-9 に，その他の特性（評価項目関連）を表 2.7.3-10 に示す。

BASDAI 及び ASDAS（CRP）の各総スコア及び各項目，PtGA，疼痛の患者による全般的評価，hsCRP 並びに MRI SPARCC スコアを含む疾患活動性の主な指標のベースライン時の値は，bDMARD で効果不十分な活動性強直性脊椎炎の被験者集団に特有のものであった。

表 2.7.3-9. ベースラインの疾患特性－全般（FAS）：M19-944 試験

	Placebo (N = 209)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211)	Total (N = 420)
Duration (Years) since AS symptoms			
n	209	211	420
Mean (SD)	12.6 (9.29)	12.9 (9.08)	12.8 (9.18)
Median (min, max)	10.7 (0.6, 42.0)	10.9 (0.6, 46.4)	10.8 (0.6, 46.4)
Duration (Years) since AS diagnosis			
n	209	211	420
Mean (SD)	7.5 (7.51)	7.9 (7.54)	7.7 (7.52)
Median (min, max)	4.6 (0.2, 35.5)	5.5 (0.2, 44.8)	5.3 (0.2, 44.8)
Duration (Years) since AS diagnosis categories – n (%)			
< 5	108 (51.7)	96 (45.5)	204 (48.6)
≥ 5 to < 10	46 (22.0)	56 (26.5)	102 (24.3)
≥ 10	55 (26.3)	59 (28.0)	114 (27.1)
Duration (Years) since AS symptoms categories – n (%)			
< 5	49 (23.4)	43 (20.4)	92 (21.9)
≥ 5 to < 10	47 (22.5)	44 (20.9)	91 (21.7)
≥ 10	113 (54.1)	124 (58.8)	237 (56.4)
HLA-B27 – n (%)			
Positive	168 (81.2)	180 (85.3)	348 (83.3)
Negative	39 (18.8)	31 (14.7)	70 (16.7)

	Placebo (N = 209)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211)	Total (N = 420)
Missing	2	0	2
Proportion of prior bDMARD use – n (%)			
One TNF inhibitor	158 (75.6)	154 (73.0)	312 (74.3)
One IL-17 inhibitor	24 (11.5)	29 (13.7)	53 (12.6)
Other (prior exposure to 2 bDMARDs)	26 (12.4)	28 (13.3)	54 (12.9)
Missing (no prior bDMARD use)	1 (0.5)[a]	0	1 (0.2)
Discontinuation reason of prior bDMARD(s) – n (%)			
Intolerance (without lack of efficacy and regardless of other reasons)	49 (23.4)	45 (21.3)	94 (22.4)
Lack of efficacy (without intolerance and regardless of other reasons)	142 (67.9)	150 (71.1)	292 (69.5)
Lack of efficacy to TNF inhibitor therapy	118 (56.5)	123 (58.3)	241 (57.4)
Lack of efficacy to IL-17 inhibitor therapy	24 (11.5)	27 (12.8)	51 (12.1)
Opioid use at Baseline – n (%)			
Yes	14 (6.7)	9 (4.3)	23 (5.5)
No	195 (93.3)	202 (95.7)	397 (94.5)
NSAID score at Baseline			
n	209	211	420
Mean (SD)	67.2 (49.01)	65.9 (50.18)	66.5 (49.55)
Median (min, max)	71.3 (0, 214)	71.3 (0, 214)	71.3 (0, 214)

AS = ankylosing spondylitis; bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; HLA-B27 = human leukocyte antigen-B27; IL = interleukin; max = maximum; min = minimum; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; QD = once daily; SD = standard deviation; TNF = tumor necrosis factor

a. Protocol deviation: Subject 801001 did not meet eligibility criterion #3, as subject had no prior exposure to biologic DMARD.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 7

30

表 2.7.3-10. ベースラインのその他の特性ー評価項目関連（FAS）：M19-944 試験

	Placebo (N = 209)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211)	Total (N = 420)
Patient's Assessment of Total Back Pain (NRS Score 0 – 10)			
n	209	211	420
Mean (SD)	7.4 (1.43)	7.5 (1.48)	7.4 (1.46)
Median (min, max)	8.0 (2, 10)	8.0 (2, 10)	8.0 (2, 10)
Patient's Assessment of Nocturnal Back Pain (NRS score 0 – 10)			
n	208	211	419
Mean (SD)	7.2 (1.50)	7.1 (1.77)	7.2 (1.64)
Median (min, max)	7.0 (2, 10)	7.0 (0, 10)	7.0 (0, 10)
Patient's Global Assessment of Pain (NRS score 0 – 10)			
n	209	211	420
Mean (SD)	7.4 (1.31)	7.5 (1.41)	7.5 (1.36)
Median (min, max)	7.0 (2, 10)	8.0 (2, 10)	7.0 (2, 10)
Patient's Global Assessment of Disease Activity (NRS Score 0 – 10)			
n	209	211	420
Mean (SD)	7.2 (1.40)	7.4 (1.48)	7.3 (1.44)
Median (min, max)	7.0 (2, 10)	8.0 (2, 10)	7.0 (2, 10)
BASDAI (score 0 – 10)			
n	209	211	420
Mean (SD)	6.8 (1.26)	6.8 (1.34)	6.8 (1.30)
Median (min, max)	6.8 (2.3, 9.4)	6.8 (1.7, 9.8)	6.8 (1.7, 9.8)
Patient's Assessment of Back Pain (BASDAI Question 2 NRS score 0 – 10)			
n	209	211	420
Mean (SD)	7.6 (1.38)	7.6 (1.33)	7.6 (1.35)
Median (min, max)	8.0 (2, 10)	8.0 (2, 10)	8.0 (2, 10)
Peripheral pain/swelling (BASDAI Question 3 NRS Score 0 – 10)			
n	209	211	420
Mean (SD)	6.3 (2.09)	6.0 (2.20)	6.1 (2.15)
Median (min, max)	7.0 (0, 10)	7.0 (0, 10)	7.0 (0, 10)
Inflammation (mean of items 5 and 6 of BASDAI NRS scores 0 – 10)			
n	209	211	420
Mean (SD)	6.8 (1.55)	6.9 (1.84)	6.8 (1.70)
Median (min, max)	7.0 (2.5, 10.0)	7.0 (1.5, 10.0)	7.0 (1.5, 10.0)

	Placebo (N = 209)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211)	Total (N = 420)
Function - Represented by the BASFI (0 – 10)			
n	209	211	420
Mean (SD)	6.2 (1.87)	6.3 (2.03)	6.2 (1.95)
Median (min, max)	6.4 (0.9, 9.7)	6.7 (0.0, 10.0)	6.6 (0.0, 10.0)
ASDAS (CRP)			
n	209	211	420
Mean (SD)	3.9 (0.77)	3.9 (0.79)	3.9 (0.78)
Median (min, max)	3.9 (1.5, 5.8)	3.9 (2.0, 6.1)	3.9 (1.5, 6.1)
ASDAS (CRP) categories – n (%)			
> 3.5	144 (68.9)	145 (68.7)	289 (68.8)
≤ 3.5	65 (31.1)	66 (31.3)	131 (31.2)
hsCRP (mg/L) at Screening			
n	209	211	420
Mean (SD)	14.5 (17.84)	15.8 (17.69)	15.2 (17.76)
Median (min, max)	7.8 (0.2, 105)	9.2 (0.2, 114)	8.6 (0.2, 114)
Screening hsCRP levels – n (%)[b]			
> ULN	163 (78.0)	165 (78.2)	328 (78.1)
≤ ULN	46 (22.0)	46 (21.8)	92 (21.9)
> 5 mg/L	135 (64.6)	147 (69.7)	282 (67.1)
≤ 5 mg/L	74 (35.4)	64 (30.3)	138 (32.9)
MRI SPARCC score (spine)			
n	202	199	401
Mean (SD)	8.8 (12.52)	10.7 (15.43)	9.7 (14.05)
Median (min, max)	1.8 (0, 57)	4.0 (0, 76)	3.0 (0, 76)
MRI SPARCC score (SI joints)			
n	202	199	401
Mean (SD)	5.6 (10.63)	5.0 (10.80)	5.3 (10.71)
Median (min, max)	0.0 (0, 61)	0.0 (0, 60)	0.0 (0, 61)
BASMI			
n	209	211	420
Mean (SD)	3.9 (1.55)	3.9 (1.57)	3.9 (1.56)
Median (min, max)	3.8 (0.6, 7.8)	3.8 (0.4, 8.2)	3.8 (0.4, 8.2)

	Placebo (N = 209)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211)	Total (N = 420)
MASES for subjects with Baseline enthesitis (MASES > 0)[a]			
n	162	148	310
Mean (SD)	4.2 (3.13)	4.9 (2.99)	4.5 (3.08)
Median (min, max)	3.0 (1, 13)	4.0 (1, 13)	4.0 (1, 13)
ASQoL			
n	208	210	418
Mean (SD)	11.5 (4.44)	11.6 (4.38)	11.6 (4.40)
Median (min, max)	12.0 (1, 18)	12.0 (0, 18)	12.0 (0, 18)
ASAS HI			
n	208	211	419
Mean (SD)	8.9 (3.75)	9.4 (3.50)	9.1 (3.63)
Median (min, max)	9.0 (1, 16)	9.0 (0, 17)	9.0 (0, 17)
FACIT-F			
n	205	209	414
Mean (SD)	28.3 (9.73)	27.5 (9.61)	27.9 (9.67)
Median (min, max)	28.0 (0, 52)	27.0 (3, 51)	28.0 (0, 52)
Fatigue/Tiredness (BASDAI Question 1 NRS Score 0 – 10)			
n	209	211	420
Mean (SD)	7.0 (1.48)	7.0 (1.56)	7.0 (1.52)
Median (min, max)	7.0 (2, 10)	7.0 (2, 10)	7.0 (2, 10)
SF-36 PCS			
n	204	208	412
Mean (SD)	34.6 (7.52)	34.0 (6.74)	34.3 (7.13)
Median (min, max)	34.5 (14.6, 52.7)	33.8 (13.8, 52.1)	34.1 (13.8, 52.7)
SF-36 MCS			
n	204	208	412
Mean (SD)	45.8 (10.91)	44.8 (11.09)	45.3 (11.00)
Median (min, max)	46.5 (19.3, 68.4)	44.7 (14.6, 67.8)	45.4 (14.6, 68.4)
Physician's Global Assessment of Disease Activity (NRS score 0 – 10)			
n	208	211	419
Mean (SD)	6.9 (1.52)	7.0 (1.40)	6.9 (1.46)
Median (min, max)	7.0 (2, 10)	7.0 (1, 10)	7.0 (1, 10)

33

ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL = Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CRP = C-reactive protein; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; FAS = full analysis set; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; max = maximum; min = minimum; MRI SPARCC = magnetic resonance imaging Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; NRS = numerical rating scale; QD = once daily; SD = standard deviation; SF-36 MCS = 36-Item Short Form Health Survey Mental Component Summary; SF-36 PCS = 36-Item Short Form Health Survey Physical Component Summary; SI = sacroiliac; ULN = upper limit of normal

a. Based on MASES > 0 at Baseline.

b. ULN = 2.87 mg/L.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 8

前治療薬及び併用薬

各投与群で，2 種類の bDMARD による前治療歴があった被験者の割合はプラセボ群で 12.4%及びウパダシチニブ群で 13.3%であった。1 種類以上の腫瘍壊死因子（以下「TNF」）阻害剤による前治療歴があった被験者の割合はプラセボ群で 87.6%及びウパダシチニブ群で 85.8%であり，1 種類以上のインターロイキン（以下「IL」）-17 阻害剤による前治療歴があった被験者の割合はプラセボ群で 17.2%及びウパダシチニブ群で 18.0%であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.1.4.1）。TNF 阻害剤（2 種類まで）のみによる前治療で効果不十分であった被験者の割合はプラセボ群で 56.5%及びウパダシチニブ群で 58.3%であり，IL-17 阻害剤のみによる前治療で効果不十分であった被験者の割合はプラセボ群で 11.5%及びウパダシチニブ群で 12.8%であった。bDMARD（TNF 阻害剤又は IL-17 阻害剤）による前治療に忍容性がなかった（効果不十分を除く）被験者の割合はプラセボ群で 23.4%及びウパダシチニブ群で 21.3%であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　4）。NSAID が禁忌の 2 例（各投与群 1 例）を除いたすべての被験者（418/420 例）に NSAID の前治療歴があった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.1.1.1）。

二重盲検投与期で，1 種類以上の NSAID を併用した被験者の割合はプラセボ群で 78.5%及びウパダシチニブ群で 77.7%であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.2.1.1）。csDMARD を併用した被験者の割合はプラセボ群で 30.1%及びウパダシチニブ群で 32.2%であり，両投与群で同程度であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.2.2.1）。1 種類以上の経口副腎皮質ステロイドを併用した被験者の割合はプラセボ群で 10.5%及びウパダシチニブ群で 13.7%であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.2.3.1）。

2.7.3.2.2 被験者の内訳

2.7.3.2.2.1 M16-098 試験

第 1 ピリオドで治験薬の投与を中止した主な理由を表 2.7.3-11 に，第 2 ピリオドで治験薬の投与を中止した主な理由を表 2.7.3-12 に示す。

本試験では，187 例がランダム化され，内訳は，プラセボ群が 94 例及びウパダシチニブ群が 93 例であった。これらのすべての被験者に治験薬が投与された。各投与群で 89 例が第 1 ピリオ

ドで治験薬の投与を完了後，第 2 ピリオドに移行し，治験薬を投与された。第 1 ピリオドで治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは，有害事象であり，プラセボ群で 3 例及びウパダシチニブ群で 2 例であった。データカットオフ日までに，第 2 ピリオドに移行した被験者のうち，28 例が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは，効果不十分であった。

表 2.7.3-11. 第 1 ピリオドの治験薬投与中止の主な理由（ランダム化されたすべての被験者）：M16-098 試験

Discontinuation Due to	Placebo (N = 94) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 93) n (%)	Total (N = 187) n (%)
Primary Reason	5 (5.3)	4 (4.3)	9 (4.8)
Adverse Event	3 (3.2)	2 (2.2)	5 (2.7)
Withdrawal by Subject	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
Lost to Follow-up	1 (1.1)	0	1 (0.5)

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 4

表 2.7.3-12. 第 2 ピリオドの治験薬投与中止の主な理由（第 2 ピリオドに移行し，治験薬を投与された被験者）：M16-098 試験

Discontinuation Due to	Upadacitinib 15 mg QD (N = 178) n (%)
Primary Reason	28 (15.7)
Adverse Event	8 (4.5)
Withdrawal by Subject	5 (2.8)
Lost to Follow-up	1 (0.6)
Lack of Efficacy	11 (6.2)
Other	3 (1.7)

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 6

2.7.3.2.2.2 M19-944 試験

二重盲検投与期及び非盲検継続投与期で治験薬の投与を中止した主な理由を表 2.7.3-13 に示す。

本試験では，22 ヵ国 119 の治験実施医療機関で 420 例がランダム化され，これらのすべての被験者に治験薬が投与された。プラセボ群で 203 例（97.1%）及びウパダシチニブ群で 206 例（97.6%）が二重盲検投与期で治験薬の投与を完了した（M19-944 試験中間 CSR Table 3）。その後，両投与群で 408 例が非盲検継続投与期に移行し，治験薬を投与された。

二重盲検投与期では，プラセボ群で 6 例及びウパダシチニブ群で 5 例が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは，プラセボ群では有害事象（3 例）及びウパダシチニブ群では「その他」（2 例）であった。非盲検継続投与期では，プラセボ群（プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回）で 11 例及びウパダシチニブ群（ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回→ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回）で 18 例が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは，いずれの投与群も効果不十分であった。

表 2.7.3-13. 治験薬投与中止の理由（二重盲検投与期：FAS，非盲検継続投与期：非盲検継続投与期に移行し，治験薬を投与された被験者）：M19-944 試験

Double-Blind Period

Discontinuation Due to	Placebo (N = 209) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)	Total (N = 420) n (%)
All Reasons[a]	6 (2.9)	5 (2.4)	11 (2.6)
Adverse Event	3 (1.4)	0	3 (0.7)
Withdrawal by Subject	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)
Lost to Follow-up	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Lack of Efficacy	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
COVID-19 Infection	0	0	0
COVID-19 Logistical Restrictions	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Other	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (1.0)
Primary Reason	6 (2.9)	5 (2.4)	11 (2.6)
Adverse Event	3 (1.4)	0	3 (0.7)
Withdrawal by Subject	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Lost to Follow-up	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Lack of Efficacy	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
COVID-19 Infection	0	0	0
COVID-19 Logistical Restrictions	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Other	0	2 (0.9)	2 (0.5)

36

Open-Label Period			
Discontinuation Due to	Placebo to Upadacitinib 15 mg QD (N = 203) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 205) n (%)	Total (N = 408) n (%)
All Reasons[a]	11 (5.4)	18 (8.8)	29 (7.1)
Adverse Event	0	3 (1.5)	3 (0.7)
Withdrawal by Subject	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (1.2)
Lost to Follow-up	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Lack of Efficacy	4 (2.0)	8 (3.9)	12 (2.9)
COVID-19 Infection	0	0	0
COVID-19 Logistical Restrictions	0	0	0
Other	2 (1.0)	5 (2.4)	7 (1.7)
Primary Reason	11 (5.4)	18 (8.8)	29 (7.1)
Adverse Event	0	3 (1.5)	3 (0.7)
Withdrawal by Subject	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (1.2)
Lost to Follow-up	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Lack of Efficacy	4 (2.0)	8 (3.9)	12 (2.9)
COVID-19 Infection	0	0	0
COVID-19 Logistical Restrictions	0	0	0
Other	2 (1.0)	5 (2.4)	7 (1.7)

COVID-19 = coronavirus disease 2019; QD = once daily

a. Subjects who discontinued study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 4

2.7.3.2.3 有効性の結果

ウパダシチニブ 15 mg 投与は，臨床反応（疾患活動性を含む），疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカム，付着部炎，脊椎可動性，並びに炎症などの評価項目で，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善，又は臨床的に意義のあるベースラインからの改善を示し，成人の活動性強直性脊椎炎（bDMARD で効果不十分であった活動性強直性脊椎炎を含む）の治療に有効であった。

2.7.3.2.3.1 主要評価項目及び副次評価項目

2.7.3.2.3.1.1 M16-098 試験

主要評価項目である投与 14 週時の ASAS40 反応率を表 2.7.3-14 に示す。

本試験では主要評価項目を達成した。投与 14 週時に臨床的に意義のある改善の指標である ASAS40 反応率において，ウパダシチニブ群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められた。ウパダシチニブ群の ASAS40 反応率は 50%超であった。

表 2.7.3-14. 主要評価項目；投与 14 週時の ASAS40 反応率（NRI，FAS）：M16-098 試験

Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Response Rate Diff (Upadacitinib – PBO) Point Estimate	(95% CI)[b]	*P*-Value[c]
Placebo	94	24 (25.5)	25.5 (16.7, 34.3)			
Upadacitinib 15 mg QD	93	48 (51.6)	51.6 (41.5, 61.8)	26.1	(12.6, 39.5)	< 0.001

CI = confidence interval; PBO = placebo

a. 95% CIs for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CIs for response rate difference are calculated based on normal approximation using PROC FREQ.

c. Nominal *P*-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting for stratification factor of screening hsCRP level.

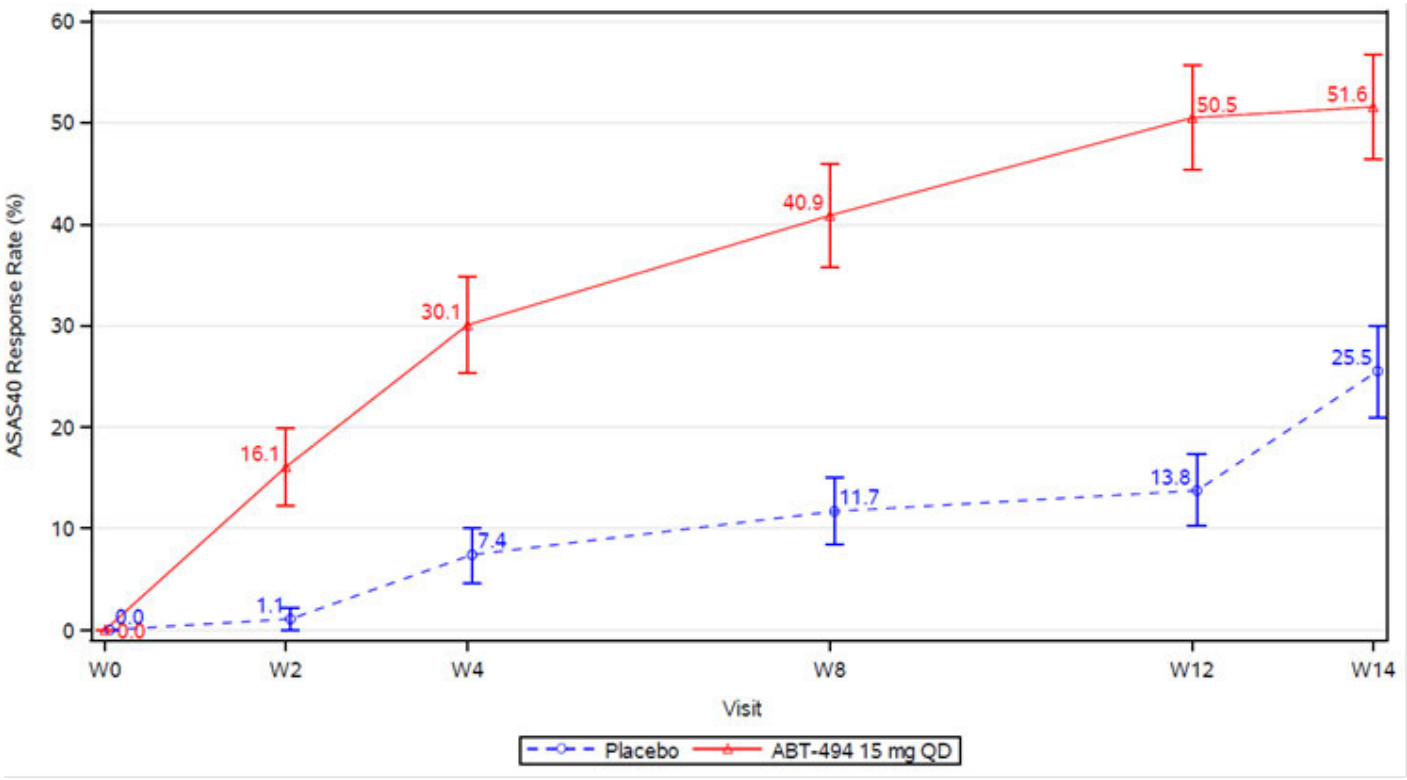
相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 12

ASAS40 反応率について，as observed（以下「AO」）を用いた補足的な解析，PPS を対象とした解析及び Tipping Point Analysis の結果は，いずれもノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI」）を用いた主要解析の結果と一貫していた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2 2.1.3, Table 14.2 2.2, Table 14.2 2.1.4.1, Table 14.2 2.1.4.2）。

投与 14 週時までの ASAS40 反応率の推移を図 2.7.3-3 に示す。また，投与 14 週時までの ASAS40 反応率を表 2.7.3.6-2 に示す。

ウパダシチニブ群では早期に効果が認められ，ASAS40 反応率は投与 2 週時ではウパダシチニブ群で 16.1%及びプラセボ群で 1.1%であった。その後も，ASAS40 反応率は，投与 14 週時までプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高く，第 1 ピリオドのすべての評価時点で統計学的に有意な差が認められた（名目 *P* 値 < 0.001）。

図 2.7.3-3. 第 1 ピリオドの ASAS40 反応率（± SE）の推移（NRI，FAS）：M16-098 試験



相互参照：M16-098 試験中間 CSR Figure 2

主な副次評価項目の結果は，主要評価項目の結果と一貫していた（M16-098 試験中間 CSR 11.1.1.1.2 項）。多重性を調整した主な副次評価項目である ASDAS（CRP）のベースラインからの変化量，MRI SPARCC スコア（脊椎）のベースラインからの変化量，BASDAI50 反応率，ASAS PR 率及び BASFI のベースラインからの変化量で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められた。これらの結果及びその他の主な有効性の結果を 2.7.3.2.3.2 項以降に示す。

2.7.3.2.3.1.2 M19-944 試験

主要評価項目である投与 14 週時の ASAS40 反応率を表 2.7.3-15 に示す。

投与 14 週時の ASAS40 反応率は，ウパダシチニブ群で 44.5%及びプラセボ群で 18.2%であり，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高かった。新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）による欠測データを補完する NRI-多重補完法（以下「MI」）を用いたプラセボ調整後の群間差は 26.4%であった（*P* 値 < 0.0001）。

表 2.7.3-15. 主要評価項目；投与 14 週時の ASAS40 反応率（NRI-MI，FAS）：M19-944 試験

		Responder		Missing Due to		Response Rate Difference (Compared to Placebo[c])		
Treatment	N	n[a] (%)	(95% CI)[b]	COVID-19 n	Other n	Diff (%)	(95% CI)	*P*-Value
Placebo	209	38 (18.2)	[13.0, 23.4]	0	1			
UPA 15 mg QD	211	94 (44.5)	[37.8, 51.3]	0	0	26.4	[17.9, 34.9]	< 0.0001

ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; FAS = full analysis set; NRI-MI = non-responder imputation incorporating multiple imputation; QD = once daily; UPA = upadacitinib

a. n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).

b. Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregate rate and CIs.

c. Treatment difference, associated CI and *P*-value for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval and *P*-value.

Note: NRI-MI is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 11

NRI を用いた感度分析，AO，AO-NRI 及び AO-MI を用いた補足的な解析，PPS を対象とした解析（NRI-MI）の結果は，NRI-MI を用いた主要解析の結果と一貫していた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.2 2.1.2，Table 14.2 2.1.3，Table 14.2 2.1.4，Table 14.2 2.1.5）。

40

Tipping Point Analysis の結果は，主要解析の結果と一貫しており，missing not at random の仮定に対して頑健であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　2.1.6）。ウパダシチニブ群でデータの欠測がある被験者はすべてノンレスポンダーであり，プラセボ群でデータの欠測がある被験者はすべてレスポンダーであるとした最も保守的な仮定の下で両投与群を比較した結果，*P* 値＜0.0001 は維持され，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で良好な結果であった。

NRI-MI を用いた主要解析の解釈を容易にするため，中間事象別の投与 14 週時の ASAS40 反応を表 2.7.3-16 に示す。

ASAS40 反応のほとんど（408 例）は測定値に基づき判定された。データを補完した 12 例のうち，11 例（ウパダシチニブ群 5 例，プラセボ群 6 例）は投与 14 週時前の治験薬の投与中止のため，1 例はプラセボ群でデータの欠測（COVID-19 以外の理由）のため，それぞれノンレスポンダーとして補完した。COVID-19 により投与 14 週時の ASAS40 反応のデータが欠測した被験者はいなかった。

表 2.7.3-16.　　中間事象別の投与 14 週時の ASAS40 反応（NRI-MI，FAS）：M19-944 試験

Intercurrent Events	Placebo (N = 209) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)
Subjects without any intercurrent events	203 (97.1)	206 (97.6)
With observed measurement	202 (96.7)	206 (97.6)
Responder	38 (18.2)	94 (44.5)
Non-responder	164 (78.5)	112 (53.1)
With missing measurement	1 (0.5)	0
Due to COVID-19[a]	0	0
COVID-19 infection	0	0
Responder	0	0
Non-responder	0	0
COVID-19 logistical restrictions	0	0
Due to other reasons (non-responder)	1 (0.5)	0
Subjects with premature discontinuation of study drug (non-responder)	6 (2.9)	5 (2.4)

ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; COVID-19 = coronavirus disease 2019; FAS = full analysis set; NRI-MI = non-responder imputation incorporating multiple imputation; QD = once daily

a. For subjects with missing measurement due to COVID-19, the response is imputed by multiple imputation. The number of responders and non-responders are calculated by N and MI-aggregated response rates (%).

Note: Intercurrent event by Week 14 means discontinuation of study drug.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　2.2

41

投与 14 週時の ASAS40 反応率の部分集団解析

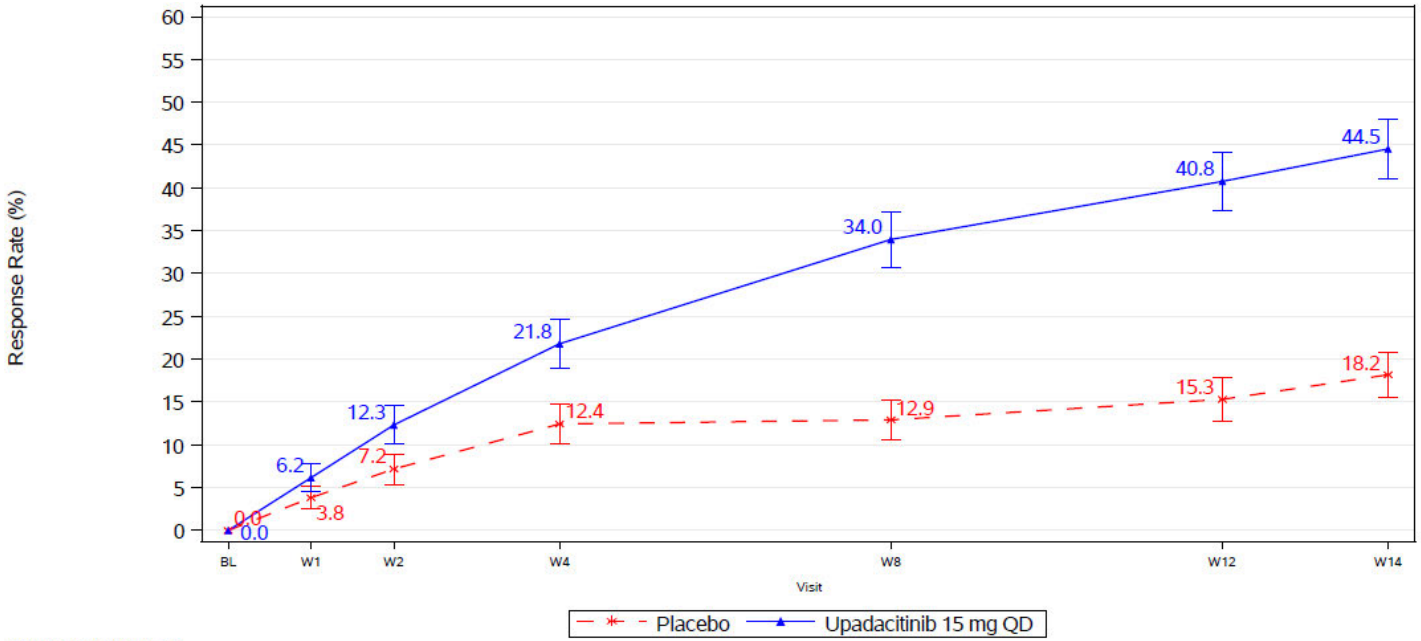
部分集団解析の結果，事前に規定したすべての部分集団で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で一貫して良好な治療効果が認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　2.3.1～Table 14.2　2.3.9）。

投与 14 週時までの ASAS40 反応率の推移

投与 14 週時までの ASAS40 反応率の推移を図 2.7.3-4 に示す。また，投与 14 週時までの ASAS40 反応率を表 2.7.3.6-29 に示す。

ASAS40 反応率は，投与 4 週時（ウパダシチニブ群：21.8%，プラセボ群：12.4%）から投与 14 週時まで，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高かった（投与 4 週時から投与 12 週時：名目 P 値 ≤ 0.05，投与 14 週時：P 値 < 0.0001）。

図 2.7.3-4. 二重盲検投与期の ASAS40 反応率（± SE）の推移（NRI-MI，FAS）：M19-944 試験



Number of Subjects at Each Visit							
Placebo	209	209	209	209	209	209	209
Upadacitinib 15 mg QD	211	211	211	211	211	211	211

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.
The error bar is +/- standard error.

Note: Nominal $P \leq 0.05$ at Weeks 4 to 12 and $P < 0.0001$ at Week 14.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Figure 2

43

M19-944 試験では，すべての多重性を調整した副次評価項目で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められた（*P* 値＜0.0001）（M19-944 試験中間 CSR 11.1.1.2 項）。これらの結果を 2.7.3.2.3.2 項以降に示す。

2.7.3.2.3.2 臨床反応

2.7.3.2.3.2.1 M16-098 試験

臨床反応の評価項目である投与 14 週時の ASAS20 反応率，BASDAI 及び ASDAS（CRP）を表 2.7.3-17 に示す。

主要評価項目を達成したことに加え（2.7.3.2.3.1.1 項），ASAS20 反応率，ASAS PR 率，BASDAI（ベースラインからの変化量及び BASDAI50 反応率）及び ASDAS（CRP）（ベースラインからの変化量，並びに ASDAS［CRP］疾患活動性及び反応の分類）を用いて強直性脊椎炎被験者におけるウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の臨床反応を評価した。その結果，副次評価項目の投与 14 週時の ASDAS（CRP），BASDAI50 反応率及び ASAS PR 率で，ウパダシチニブ群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められ，複数の臨床反応の評価項目でウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の一貫した有効性が示された。

BASDAI 及び ASDAS（CRP）のベースラインからの変化量では，ウパダシチニブ群で改善が認められ，他の臨床反応の評価項目の結果と一貫していた。多重性を調整した ASDAS（CRP）の投与 14 週時のベースラインからの変化量では，ウパダシチニブ群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められた。BASDAI のベースラインからの変化量は，順位付けした評価項目ではなかったが，投与 14 週時でプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。

ASDAS（CRP）疾患活動性及び反応の分類について，非活動性疾患及び低疾患活動性，並びに臨床的に重要な改善及び大幅改善を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高かった。低疾患活動性及び臨床的に重要な改善を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ群でいずれも約 50%及びプラセボ群でそれぞれ 10.6%及び 18.1%であり，ウパダシチニブ群で顕著に高かった。

表 2.7.3-17. 臨床反応；投与 14 週時の ASAS20 反応率，BASDAI 及び ASDAS（CRP）（FAS）：M16-098 試験

Endpoint	Placebo N = 94	Upadacitinib 15 mg QD N = 93	Nominal *P*-value[a]
ASAS20 Response Rate	40.4%	64.5%	0.001
ASAS PR Response Rate	1.1%	19.4%	< 0.001[b]
BASDAI50 Response Rate	23.4%	45.2%	0.002[b]
BASDAI[c], Change from BL	–1.63	–2.75	< 0.001
ASDAS(CRP)[d], Change from BL	–0.54	–1.45	< 0.001[b]
ASDAS Low Disease Activity, %	10.6%	49.5%	< 0.001
ASDAS Inactive Disease, %	0	16.1%	< 0.001
ASDAS Clinically Important Improvement, %	18.1%	52.7%	< 0.001
ASDAS Major Improvement, %	5.3%	32.3%	< 0.001

ASAS = Assessment in SpondyloArthritis international Society; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BL = baseline

a. Results for proportion of subjects (binary endpoints) are based on non-responder imputation analysis. Results for continuous endpoints (change from baseline) are based on mixed effect model repeated measurement analysis.

b. Statistically significant results in the multiplicity-adjusted analyses obtained via the sequential multiple testing procedure with one node of group of endpoints tested in the Hochberg procedure.

c. n = 86 for each treatment group.

d. n = 84 for each treatment group.

Note: Results for change from BL are LS mean.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2 14.1，Table 14.2 1.1，Table 14.2 6.1，Table 14.2 20，Table 14.2 4.1，Table 14.2 41，Table 14.2 17，Table 14.2 19，Table 14.2 18

投与 14 週時の臨床反応の評価項目である ASAS のドメインのベースラインからの変化量を表 2.7.3-18 に示す。

ASAS20 / 40 反応の複合評価の結果に加え，ウパダシチニブ群では，ASAS の個々のドメインでスコアの一貫した改善が認められた。多重性を調整した BASFI の投与 14 週時のベースラインからの変化量において，ウパダシチニブ群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められ，ウパダシチニブ群で身体機能の顕著な改善が示された。

ウパダシチニブ群では，全般背部痛の患者による評価のベースラインからの変化量の平均値は–3.21（ベースライン時スコア 6.8［表 2.7.3-7］），PtGA のベースラインからの変化量の平均値は–2.96（ベースライン時スコア 6.7［表 2.7.3-7］）であり，それぞれプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きく減少した。

朝のこわばり（BASDAI の質問 5 及び 6 の平均値）の患者報告により評価した炎症でも，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。

45

表 2.7.3-18. 臨床反応；投与 14 週時の ASAS のドメインのベースラインからの変化量（平均値）（FAS）：M16-098 試験

Endpoint	Placebo n = 86	Upadacitinib 15 mg QD n = 86	Nominal *P*-value[a]
Patient's Assessment of Total Back Pain	–1.68	–3.21	< 0.001
PtGA	–1.31	–2.96	< 0.001
BASFI	–1.30	–2.29	0.001[b]
Inflammation (mean of BASDAI Q5 and Q6)	–1.90	–3.15	< 0.001

a. Results for continuous endpoints (change from baseline) are based on MMRM.
b. Statistically significant result in the multiplicity adjusted analyses obtained via the sequential multiple testing procedure with one node of group of endpoints tested in the Hochberg procedure.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2 24.1，Table 14.2 32.1，Table 14.2 9.1，Table 14.2 28.1

2.7.3.2.3.2.2 M19-944 試験

臨床反応の評価項目である投与 14 週時の ASAS20 反応率，BASDAI 及び ASDAS（CRP）を表 2.7.3-19 に示す。また，投与 14 週時までの ASDAS 非活動性疾患を達成した被験者の割合及び ASDAS 低疾患活動性を達成した被験者の割合をそれぞれ表 2.7.3.6-30 及び表 2.7.3.6-31 に示す。

主要評価項目を達成したことに加え（2.7.3.2.3.1.2 項），順位付けした 14 のすべての副次評価項目で，多重性を調整した解析の結果は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意であった。順位付けした副次評価項目である投与 14 週時の ASAS20 反応率，ASAS PR 率，BASDAI50 反応率，ASDAS（CRP）の低疾患活動性，ASDAS（CRP）の非活動性疾患，及び ASDAS のベースラインからの変化量で，統計学的に有意な群間差が認められ，複数の臨床反応の評価項目でウパダシチニブの一貫した有効性が示された。

投与 14 週時の ASAS20 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高く（*P* 値 < 0.0001），投与 1 週時から投与 14 週時までウパダシチニブ群で高かった（名目 *P* 値 ≤ 0.05）（M19-944 試験中間 CSR Figure 3）。

投与 14 週時の ASAS PR 率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高く（*P* 値 < 0.0001），投与 2 週時及び投与 8 週時から投与 14 週時までウパダシチニブ群で高かった（名目 *P* 値 ≤ 0.05）（M19-944 試験中間 CSR Figure 4）。

投与 14 週時の BASDAI50 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高く（*P* 値 < 0.0001），投与 4 週時から投与 14 週時までウパダシチニブ群で高かった（名目 *P* 値 ≤ 0.01）（M19-944 試験中間 CSR Figure 5）。

投与 14 週時に ASDAS 低疾患活動性及び ASDAS 非活動性疾患を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高かった（*P* 値 < 0.0001）。

ASDAS 低疾患活動性，ASDAS 臨床的に重要な改善及び ASDAS 大幅改善を達成した被験者の割合は，投与 1 週時又は投与 2 週時から投与 14 週時までプラセボ群と比較してウパダシチニブ

群で高かった（名目 *P* 値≤0.05）。ASDAS 非活動性疾患を達成した被験者の割合は，投与 4 週時から投与 14 週時までプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高かった（名目 *P* 値≤0.01）（M19-944 試験中間 CSR Table 18）。

ASDAS（CRP）及び BASDAI のベースラインからの変化量では，ウパダシチニブ群で改善が認められ，他の臨床反応の評価項目の結果と一貫していた。多重性を調整した ASDAS（CRP）の投与 14 週時のベースラインからの変化量では，ウパダシチニブ群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められた。同様に，BASDAI のベースラインからの変化量でも投与 14 週時にプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。

表 2.7.3-19. 臨床反応；投与 14 週時の ASAS20 / PR 反応率，BASDAI 及び ASDAS（CRP）（FAS）：M19-944 試験

Endpoint	Placebo N = 209	Upadacitinib 15 mg QD N = 211	*P*-value[a]
ASAS20 response rate, %	38.3	65.4	< 0.0001[b]
ASAS Partial Remission response rate, %	4.3	17.5	< 0.0001[b]
BASDAI50 response rate, %	16.7	43.1	< 0.0001[b]
ASDAS Low Disease Activity, %	10.1	44.1	< 0.0001[b]
ASDAS Inactive Disease, %	1.9	12.8	< 0.0001[b]
ASDAS Clinically Important Improvement, %	21.6	61.6	< 0.0001
ASDAS Major Improvement, %	4.8	30.3	< 0.0001
BASDAI, Δ (Mean)	–1.44	–2.71	< 0.0001
ASDAS(CRP), Δ (Mean)	–0.49	–1.52	< 0.0001[b]

ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Δ = change from Baseline; CRP = C-reactive protein; FAS = full analysis set; PR = partial remission; QD = once daily

a. For categorical endpoints, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test was used with non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-MI). For continuous endpoints, mixed-effect model repeated measurements (MMRM) was used.

b. Between group comparison of upadacitinib – placebo is statistically significant in the multiplicity-adjusted analysis.

Note: All ASDAS outcomes are based on ASDAS(CRP).

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2 3.1, Table 14.2 5.1, Table 14.2 6.1, Table 14.2 7.1, Table 14.2 10.1, Table 14.2 12.1, Table 14.2 21.1, Table 14.2 23.1, Table 14.2 26

投与 14 週時の臨床反応の評価項目である ASAS のドメインのベースラインからの変化量を表 2.7.3-20 に示す。

ウパダシチニブ群では，ASAS の 4 つのすべてのドメインでスコアの一貫した改善が認められた。全般背部痛の患者による評価及び BASFI を用いて評価した身体機能は，多重性を調整した解析で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で投与 14 週時の平均値が統計学的に有意に改

善した（*P* 値＜0.0001）。朝のこわばり（BASDAI の質問 5 及び 6 の平均値）を用いて評価した炎症及び PtGA でも，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で投与 14 週時に大きな改善が認められた（名目 *P* 値＜0.0001）。

ASAS の 4 つのドメインのうち，3 つ（全般背部痛の患者による評価，PtGA 及び炎症）では投与 1 週時から，残りのドメインの BASFI では投与 4 週時から，それぞれ投与 14 週時までプラセボ群と比較してウパダシチニ群でベースラインからの大きな改善が認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 15）。

表 2.7.3-20. 臨床反応；投与 14 週時の ASAS のドメインのベースラインからの変化量（平均値）（AO-MMRM，FAS）：M19-944 試験

Endpoint	Placebo N = 209	Upadacitinib 15 mg QD N = 211	*P*-value
Change from Baseline in:			
Patient's Assessment of Total Back Pain	–1.47	–3.00	< 0.0001[a]
PtGA	–1.38	–2.97	< 0.0001
BASFI	–1.09	–2.26	< 0.0001[a]
Inflammation (mean of BASDAI Q5 and Q6)	–1.59	–2.94	< 0.0001

AO = as observed; ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; BASDAI Q5 and Q6 = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index Question 5 and Question 6; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; FAS = full analysis set; MMRM = mixed effect model repeated measurement; PtGA = Patient's Global Assessment of Disease Activity; QD = once daily

a. Between group comparison of upadacitinib – placebo is statistically significant in the multiplicity adjusted analysis.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 15，Table 14.2　8.1，Table 14.2　11.1，Table 14.2　26，Table 14.2　31

2.7.3.2.3.3 疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカム

2.7.3.2.3.3.1 M16-098 試験

投与 14 週時の疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムのベースラインからの変化量を表 2.7.3-21 に示す。

疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムで，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で投与 14 週時まで改善が認められた。疼痛に関する評価項目である全般背部痛の患者による評価，BASDAI の質問 2 に基づき患者が評価した頚部，背部及び臀部を含む脊椎痛，夜間背部痛の患者による評価，末梢関節痛 / 腫脹（BASDAI の質問 3 に基づく頚部，背部又は臀部の疼痛を除く関節痛），及び疼痛の患者による全般的評価で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。

身体機能（BASFI を用いた評価）では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。ASAS HI 及び ASQoL では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群でベース

ラインからスコアの平均値が大きく減少し，全般的な健康及び健康関連の QoL でもウパダシチニブ群で改善が認められた（表 2.7.3-21）。

全般背部痛の患者による評価，夜間背部痛の患者による評価，疼痛の患者による全般的評価及び身体機能（BASFI を用いた評価）では，投与 2 週時の早期から改善が認められた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　24.1，Table 14.2　25，Table 14.2　26，Table 14.2　9.1）。

表 2.7.3-21.　投与 14 週時の疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムのベースラインからの変化量（平均値）（FAS）：M16-098 試験

Endpoint	Placebo N = 94	Upadacitinib 15 mg QD N =93	Nominal *P*-value[a]
Patient's Assessment of Total Back Pain	–1.68	–3.21	< 0.001
Patient's Assessment of Total Back Pain (BASDAI Q2)	–1.59	–3.31	< 0.001
Patient's Assessment of Nocturnal Back Pain	–1.68	–3.34	< 0.001
Peripheral Pain/Swelling (BASDAI Q3)	–1.48	–2.46	0.004
Patient's Global Assessment of Pain	–1.40	–3.30	< 0.001
BASFI	–1.30	–2.29	0.001[b]
ASQoL	–2.67	–4.20	0.016
ASAS HI	–1.38	–2.75	0.007

a. Results for continuous endpoints (change from baseline) are based on MMRM.

b. Statistically significant result in the multiplicity adjusted analyses obtained via the sequential multiple testing procedure with one node of group of endpoints tested in the Hochberg procedure.

Note: n = 86 for each treatment group for BASFI, Total Back Pain, Total Back Pain (BASDAI Q2), Nocturnal Back Pain, Peripheral Pain/Swelling (BASDAI Q3), and Patient's Global Assessment of Pain; n = 88 for each treatment group for ASQoL and ASAS HI.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　24.1，Table 14.2　29，Table 14.2　25，Table 14.2　30，Table 14.2　26，Table 14.2　9.1，Table 14.2　7.1，Table 14.2　13.1

2.7.3.2.3.3.2　M19-944 試験

投与 14 週時の疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムのベースラインからの変化量を表 2.7.3-22 に示す。また，投与 14 週時までの全般背部痛の患者による評価及び夜間背部痛の患者による評価のベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.3.6-32 及び表 2.7.3.6-33 に示す。

疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムで，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で投与 14 週時まで改善が認められた。疼痛に関する評価項目である全般背部痛の患者による評価，BASDAI の質問 2 に基づく脊椎痛，夜間背部痛の患者による評価，BASDAI の質問 3 に基づく末梢関節痛 / 腫脹，及び疼痛の患者による全般的評価で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。

49

投与 14 週時の全般背部痛の患者による評価及び夜間背部痛の患者による評価では，多重性を調整した解析で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められた（*P* 値＜0.0001）。

同様に，投与 14 週時の脊椎痛（BASDAI の質問 2），末梢関節痛 / 腫脹（BASDAI の質問 3）及び疼痛の患者による全般的評価でも，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値＜0.0001）。

全般背部痛の患者による評価，脊椎痛（BASDAI の質問 2）及び疼痛の患者による全般的評価では投与 1 週時から，夜間背部痛の患者による評価では投与 2 週時から，末梢関節痛 / 腫脹（BASDAI の質問 3）では投与 4 週時から，それぞれ投与 14 週時までプラセボ群と比較してウパダシチニブ群でベースラインからの大きな改善が認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 19）。

投与 14 週時の身体機能（BASFI を用いた評価）では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められた（*P* 値＜0.0001）。

投与 14 週時の全般的機能及び健康関連 QoL（ASAS HI，ASQoL，SF-36 PCS 及び SF-36 MCS）並びに倦怠感 / 疲労（BASDAI の質問 1 及び FACIT-F）では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。

投与 14 週時の ASAS HI 及び ASQoL では，多重性を調整した解析で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められた（*P* 値＜0.0001）。いずれの評価項目も，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で投与 1 週時から投与 14 週時までベースラインからの大きな改善が認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.2 13.1，Table 14.2 14.1）。

投与 14 週時の FACIT-F，BASDAI の質問 1，SF-36 MCS 及び SF-36 PCS では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群でベースラインからの大きな改善が認められた（FACIT-F，BASDAI の質問 1 及び SF-36 PCS：名目 *P* 値＜0.0001，SF-36 MCS：名目 *P* 値＝0.0006）。

SF-36 PCS では投与 1 週時から，SF-36 MCS 及び BASDAI の質問 1 では投与 4 週時から，それぞれ投与 14 週時までベースラインからの大きな改善が認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.2 26，Table 14.2 33）。SF-36 のその他のすべてのドメインでは，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群でほとんどの評価時点でベースラインからの改善が認められた。

表 2.7.3-22. 投与 14 週時の疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムのベースラインからの変化量（平均値）（AO-MMRM，FAS）：M19-944 試験

	Placebo		Upadacitinib 15 mg QD		
Endpoint	N	Mean Change	N	Mean Change	*P*-value
Patient's Assessment of Total Back Pain	209	–1.47	211	–3.00	< 0.0001[a]
Patient's Assessment of Back Pain (BASDAI Q2)	209	–1.53	211	–3.02	< 0.0001
Nocturnal Back Pain	208	–1.52	211	–3.21	< 0.0001[a]
Peripheral Joint Pain/Swelling (BASDAI Q3)	209	–1.17	211	–2.32	< 0.0001
Patient's Global Assessment of Pain	209	–1.40	211	–3.06	< 0.0001
BASFI	209	–1.09	211	–2.26	< 0.0001[a]
ASQoL	208	–2.03	210	–5.10	< 0.0001[a]
ASAS HI	208	–1.07	211	–2.93	< 0.0001[a]
FACIT-F	205	3.76	209	7.30	< 0.0001
Fatigue/Tiredness (BASDAI Q1)	209	–1.44	211	–2.56	< 0.0001
SF-36 PCS	204	3.61	208	7.46	< 0.0001
SF-36 MCS	204	0.79	208	3.24	0.0006

AO = as observed; ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index; ASQoL = Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; FAS = full analysis set; QD = once daily; SF-36 MCS = 36-Item Short Form Health Survey Mental Component Summary; SF-36 PCS = 36-Item Short Form Health Survey Physical Component Summary

a. Between group comparison of upadacitinib – placebo is statistically significant in the multiplicity adjusted test.

Note: N is the number of subjects contributing to the MMRM model.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2 8.1, Table 14.2 9.1, Table 14.2 11.1, Table 14.2 13.1, Table 14.2 14.1, Table 14.2 26, Table 14.2 29, Table 14.2 30, Table 14.2 33

2.7.3.2.3.4 末梢症状（付着部炎及び末梢関節炎）

2.7.3.2.3.4.1 M16-098 試験

投与 14 週時の MASES のベースラインからの変化量（ベースラインで付着部炎を有する被験者）を表 2.7.3.6-26 に示す。

MASES を用いて評価した付着部炎について，投与 14 週時の MASES のベースラインからの変化量は，ウパダシチニブ群で–2.25 及びプラセボ群で–1.41 であり，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値 = 0.049）。

2.7.3.2.3.4.2 M19-944 試験

投与 14 週時までの MASES のベースラインからの変化量（ベースラインで付着部炎を有する被験者）を表 2.7.3.6-34 に示す。

投与 14 週時の MASES のベースラインからの変化量では，多重性を調整した解析で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められ（*P* 値＜0.0001），投与 8 週時でもプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値＜0.0001）。

投与 14 週時の圧痛関節数（68 関節）のベースラインからの変化量は，ウパダシチニブ群で–2.3，プラセボ群で–1.2 であり，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値＝0.0022）（M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　35）。

投与 14 週時の腫脹関節数（66 関節）のベースラインからの変化量は，ウパダシチニブ群で–0.9，プラセボ群で–0.4 であり，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値＝0.0026）（M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　36）。

2.7.3.2.3.5 脊椎可動性

2.7.3.2.3.5.1 M16-098 試験

投与 14 週時の BASMI のベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-26 に示す。

BASMI を用いて評価した脊椎可動性について，投与 14 週時の BASMI のベースラインからの変化量（ウパダシチニブ群：–0.37，プラセボ群：–0.14）において，多重性の調整後の比較では投与群間で統計学的に有意な差は認められなかったものの，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値＝0.030）。

2.7.3.2.3.5.2 M19-944 試験

投与 14 週時の BASMI のベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-35 に示す。

投与 14 週時の BASMI のベースラインからの変化量では，多重性を調整した解析で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な大きな改善が認められた（*P* 値＜0.0001）。投与 14 週時の BASMI のベースラインからの変化量の平均値は，ウパダシチニブ群で–0.48 及びプラセボ群で–0.16 であった。

2.7.3.2.3.6 炎症の評価

2.7.3.2.3.6.1 M16-098 試験

投与 14 週時の炎症の客観的評価のベースラインからの変化量を表 2.7.3-23 に示す。

投与 14 週時の炎症の客観的評価（MRI SPARCC スコア［脊椎］，MRI SPARCC スコア［SI 関節］及び hsCRP）で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められた。

表 2.7.3-23. 投与 14 週時の炎症の客観的評価のベースラインからの変化量（平均値）（FAS）：M16-098 試験

	Placebo		Upadacitinib 15 mg QD		Nominal
Endpoint	n	Mean Change	n	Mean Change	*P*-value
MRI SPARCC Spine[d]	60	–0.22	68	–6.93	< 0.001[a,c]
MRI SPARCC SI Joints[d]	59	–0.22	68	–3.91	< 0.001[a]
hsCRP	84	0.18	85	–8.20	< 0.001[b]

a. Results for MRI SPARCC Spine and SI Joint (change from baseline) are based on ANCOVA analysis.
b. Results for hsCRP (change from baseline) are based on MMRM analysis.
c. Statistically significant result in the multiplicity adjusted analyses obtained via the sequential multiple testing procedure with one node of group of endpoints tested in the Hochberg procedure.
d. Summarized for subjects whose baseline MRI data up to 3 days post first dose of study drug and Week 14 data up to the first dose of Period 2 study drug.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2__5.1，Table 14.2__15.1，Table 14.2__21

2.7.3.2.3.6.2 M19-944 試験

投与 14 週時の炎症の評価のベースラインからの変化量を表 2.7.3-24 に示す。

投与 14 週時の炎症の評価項目では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で一貫して改善が認められた。

投与 14 週時の MRI SPARCC スコア（脊椎）では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められた（*P* 値＜0.0001）。同様に，投与 14 週時の MRI SPARCC スコア（SI 関節）でも，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で改善が認められた（名目 *P* 値＜0.0001）。

臨床検査値（hsCRP）に基づく炎症の評価及び患者報告による炎症の評価（BASDAI の質問 5 及び 6 の平均値）では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で投与 14 週時にベースラインからの大きな改善が認められ（名目 *P* 値＜0.0001），投与 1 週時から投与 14 週時までウパダシチニブ群で大きな改善が認められた（名目 *P* 値≤0.05）（M19-944 試験中間 CSR Table 14.2__26，Table 14.2__27）。

表 2.7.3-24. 投与 14 週時の炎症の評価のベースラインからの変化量（平均値）（AO, FAS）：M19-944 試験

	Placebo		Upadacitinib 15 mg QD		
Endpoint	N	Mean Change	N	Mean Change	P-value
MRI SPARCC Spine	186	–0.04	181	–3.95	< 0.0001[a]
MRI SPARCC SI Joints	186	1.05	181	–2.26	< 0.0001
hsCRP	209	0.43	211	–10.90	< 0.0001
Inflammation (mean of BASDAI Q5 and Q6)	209	–1.59	211	–2.94	< 0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; AO = as observed; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; FAS = full analysis set; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; MRI = magnetic resonance imaging; QD = once daily; SI = sacroiliac; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

a. Between group comparison of upadacitinib – placebo is statistically significant in the multiplicity adjusted analysis.

Note: ANCOVA using AO data was used for MRI analysis and MMRM using AO data was used for other endpoints.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2 4.1, Table 14.2 17, Table 14.2 26, Table 14.2 27

2.7.3.2.3.7 その他の有効性評価の結果

2.7.3.2.3.7.1 M16-098 試験

WPAI の結果は，M16-098 試験中間 CSR 11.1.1 項に示す。

PGA

投与 14 週時の PGA でプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きな改善が認められ，ウパダシチニブ群で認められた患者報告による複合アウトカムでの改善を支持するものであった。投与 14 週時の PGA のベースラインからの変化量の平均値は，ウパダシチニブ群で–3.77（95%信頼区間：–4.17，–3.37）及びプラセボ群で–2.46（95%信頼区間：–2.87，–2.05）（名目 *P* 値＜0.001）であった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2 27）。他の評価項目と同様，ウパダシチニブ群では早期に効果が認められ，第 1 ピリオドのすべての評価時点でプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で改善（名目 *P* 値＜0.05）が認められた。

体軸症状以外の症状

前部ぶどう膜炎，炎症性腸疾患（以下「IBD」）及び末梢関節炎は，強直性脊椎炎でよく認められる体軸症状以外の症状である。150 報を超える文献のデータを用いた強直性脊椎炎のメタ解析の結果，ぶどう膜炎の有病率は 25.8%（95%信頼区間：24.1%，27.6%），IBD の有病率は 6.8%（95%信頼区間：6.1%，7.7%）であった [8]。末梢関節炎は強直性脊椎炎の重要な併発症のひとつと考えられており，スウェーデンの集団ベース研究では被験者の約 21%に認められた [3]。

54

前部ぶどう膜炎

ぶどう膜炎は，強直性脊椎炎の重要な体軸症状以外の症状のひとつであり，強直性脊椎炎患者の約 20%から 30%に報告されている [3, 8, 9]。強直性脊椎炎患者の前部ぶどう膜炎の発現率に対する TNF 阻害剤の効果を検討した後ろ向き試験では，アダリムマブ及びインフリキシマブの投与により前部ぶどう膜炎のフレアの発現率が減少することが示唆された [10]。その後に実施された前向き試験でアダリムマブ投与中のぶどう膜炎のフレアの発現率が検討された。当該試験のすべての患者におけるアダリムマブ投与前のフレアの発現率は，15 件 / 100 人年であった。アダリムマブ投与期間中，ぶどう膜炎のフレアは，すべての患者では 51%減少し，ぶどう膜炎の既往歴のある 274 例の患者では 58%減少した [11]。

M16-098 試験では，被験者の 21.4%に前部ぶどう膜炎の既往歴があった（表 2.7.3-7）。第 1 ピリオドで，前部ぶどう膜炎のフレアはプラセボ群で 3 例（3.2%）（いずれも前部ぶどう膜炎の既往歴あり）に認められたが，ウパダシチニブ群では認められなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.10.1）。

IBD

IBD は，強直性脊椎炎の重要な体軸症状以外の症状のひとつであり，集団ベースのコホート研究及びその他の研究で，患者の 4%から 10%に報告されている [3, 8, 12]。M16-098 試験の第 1 ピリオドでは，IBD はプラセボ群で 1 例（IBD の既往歴なし）に新たに発現したが，ウパダシチニブ群では発現しなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.11.1）。

末梢関節炎

M16-098 試験では，ウパダシチニブ群で，BASDAI の質問 3（末梢関節痛 / 腫脹）の NRS スコアの減少に基づく末梢関節炎の改善が認められた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　30）。投与 14 週時における BASDAI の質問 3 の NRS スコアのベースラインからの変化量の群間差は，–0.98（95%信頼区間：–1.65，–0.32）であった（名目 *P* 値 = 0.004）。長期の有効性の結果は，2.7.3.5.5 項に示す。

2.7.3.2.3.7.2　M19-944 試験

PGA

PGA では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で，投与 1 週時から投与 14 週時までベースラインからの大きな改善が認められた（名目 *P* 値 < 0.05）（M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　32）。

体軸症状以外の症状

前部ぶどう膜炎及び IBD の結果については，それぞれ臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.1.2 項及び 2.7.4.2.1.2.2.2 項に示す。

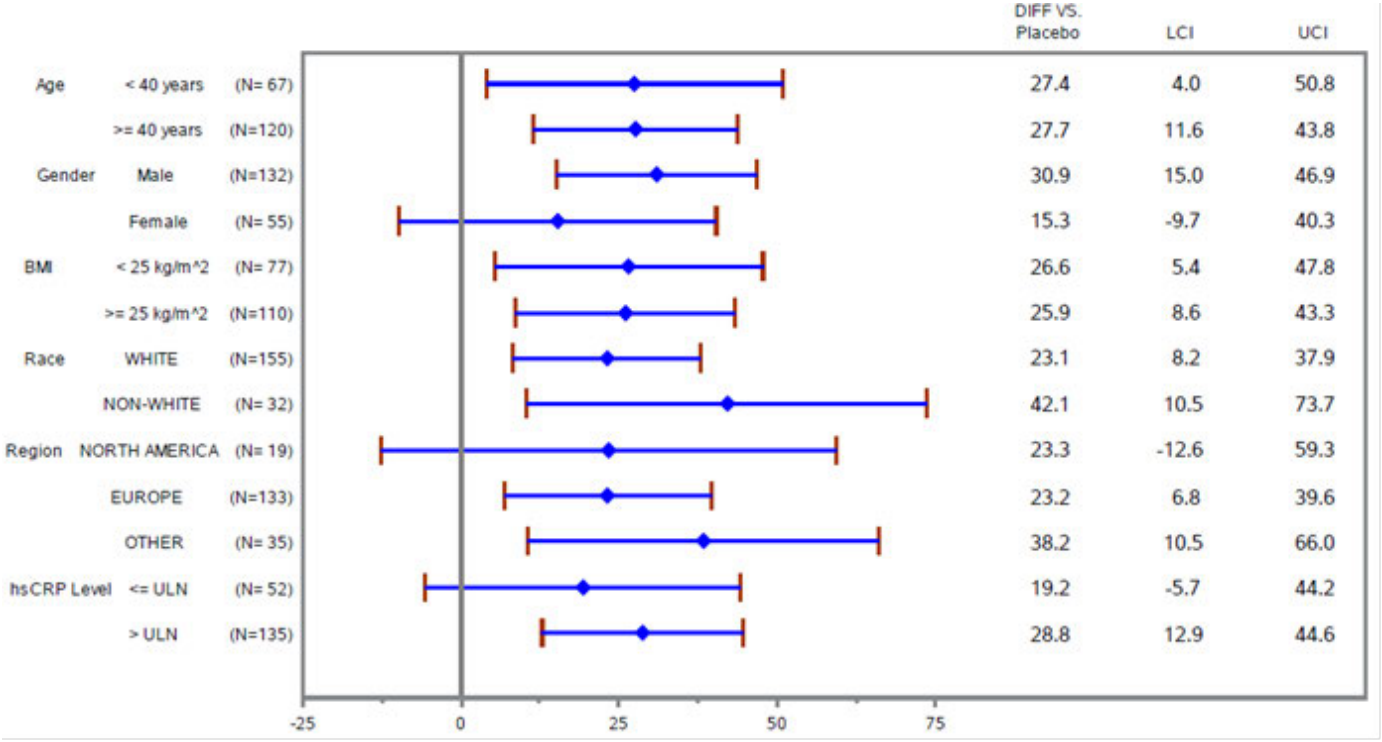
2.7.3.2.3.8 部分集団解析

2.7.3.2.3.8.1 M16-098 試験

部分集団別の投与 14 週時の ASAS40 反応率を図 2.7.3-5 に示す。

本試験でのウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の治療効果の一貫性及び頑健性を評価するため，主要評価項目について部分集団解析を実施した。部分集団解析の結果，事前に規定したすべての部分集団で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で良好な治療効果が認められた。

図 2.7.3-5. 部分集団別の投与 14 週時の ASAS40 反応率（NRI，FAS）：M16-098 試験



BMI = body mass index; LCI = lower limit of confidence interval; UCI = upper limit of confidence interval

Note: 95% CI for response rate difference are calculated based on the normal approximation using PROC FREQ.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Figure 14.2　43.1

また，スウェーデン医薬品庁との事前相談でのフィードバックに基づき，事前に規定した部分集団に加え，強直性脊椎炎の症状持続期間（5 年以下，5 年超 10 年未満，10 年以上），付着部炎の既往歴（あり，なし），csDMARD 併用（あり，なし）及び BASDAI のベースライン時のスコア（6.7［中央値］未満，6.7 以上）を検討因子として，追加で投与 14 週時の ASAS40 反応率の部分集団別の事後解析を実施した。これらの結果を表 2.7.3-25，並びに Clinical Summary of Efficacy（以下「CSE」）用解析 Table 1.2 1.1，Table 1.2 1.2，Table 1.2 1.3 及び Table 1.2 1.4 に示す。

すべての部分集団で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で良好な治療効果が認められた。症状持続期間，付着部炎の既往歴及び BASDAI のベースライン時のスコアの部分集団での ASAS40 反応率（約 47%から 57%）は，ウパダシチニブ群のすべての被験者での結果（51.6%）と同程度であった。

表 2.7.3-25. 追加の部分集団別の投与 14 週時の ASAS40 反応率（NRI，FAS）：M16-098 試験

Subgroup		Responder	Response Rate	Response Rate Diff (Upadacitinib - Placebo)	
Treatment	N	n (%)	(95% CI)[a]	Point Estimate	(95% CI)[b]
Symptom Duration					
≤ 5 years					
Placebo	20	7 (35.0)	35.0 (14.1, 55.9)		
Upadacitinib 15 mg QD	18	10 (55.6)	55.6 (32.6, 78.5)	20.6	(–10.5, 51.6)
> 5 to < 10 years					
Placebo	22	6 (27.3)	27.3 (8.7, 45.9)		
Upadacitinib 15 mg QD	28	16 (57.1)	57.1 (38.8, 75.5)	29.9	(3.7, 56.0)
≥ 10 years					
Placebo	52	11 (21.2)	21.2 (10.1, 32.3)		
Upadacitinib 15 mg QD	47	22 (46.8)	46.8 (32.5, 61.1)	25.7	(7.6, 43.7)
History of Enthesitis					
Yes					
Placebo	55	15 (27.3)	27.3 (15.5, 39.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	54	26 (48.1)	48.1 (34.8, 61.5)	20.9	(3.1, 38.7)
No					
Placebo	39	9 (23.1)	23.1 (9.9, 36.3)		
Upadacitinib 15 mg QD	39	22 (56.4)	56.4 (40.8, 72.0)	33.3	(12.9, 53.8)

58

Subgroup Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI)[a]	Response Rate Diff (Upadacitinib - Placebo) Point Estimate	 (95% CI)[b]
Concomitant csDMARDs Use					
Yes					
Placebo	17	6 (35.3)	35.3 (12.6, 58.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	13	5 (38.5)	38.5 (12.0, 64.9)	3.2	(–31.7, 38.0)
No					
Placebo	77	18 (23.4)	23.4 (13.9, 32.8)		
Upadacitinib 15 mg QD	80	43 (53.8)	53.8 (42.8, 64.7)	30.4	(15.9, 44.8)
Baseline BASDAI					
< 6.7					
Placebo	45	8 (17.8)	17.8 (6.6, 28.9)		
Upadacitinib 15 mg QD	47	25 (53.2)	53.2 (38.9, 67.5)	35.4	(17.3, 53.5)
≥ 6.7					
Placebo	49	16 (32.7)	32.7 (19.5, 45.8)		
Upadacitinib 15 mg QD	45	23 (51.1)	51.1 (36.5, 65.7)	18.5	(–1.2, 38.1)

a. 95% CIs for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

b. 95% CIs for response rate difference are calculated based on normal approximation using PROC FREQ.

Note: One subject in the upadacitinib 15 mg QD group did not have a baseline value.

相互参照：CSE 用解析 Table 1.2　1.1，Table 1.2　1.2，Table 1.2　1.3，Table 1.2　1.4

csDMARD 併用の部分集団については，国際的な診療ガイドラインで csDMARD は体軸症状の治療には推奨されていないため，csDMARD 併用なしの被験者数と比較して csDMARD 併用ありの被験者数が非常に少なかった [13, 14]。

csDMARD 併用ありの部分集団の対象被験者数が限られていたため，ベースライン時の特性で調整したロジスティック回帰モデル及び階層ベイズモデルを用いて解析した（詳細は 2.7.3.6 項を参照）。これらのモデルを用いた解析では，ASAS40 反応率について，プラセボ群に対するウパダシチニブ群の治療効果はウパダシチニブ群のすべての被験者での結果と一貫していたが，当該部分集団のデータは限られていたため，csDMARD 併用ありの部分集団として明確な結論は得られなかった。

2.7.3.2.3.8.2　M19-944 試験

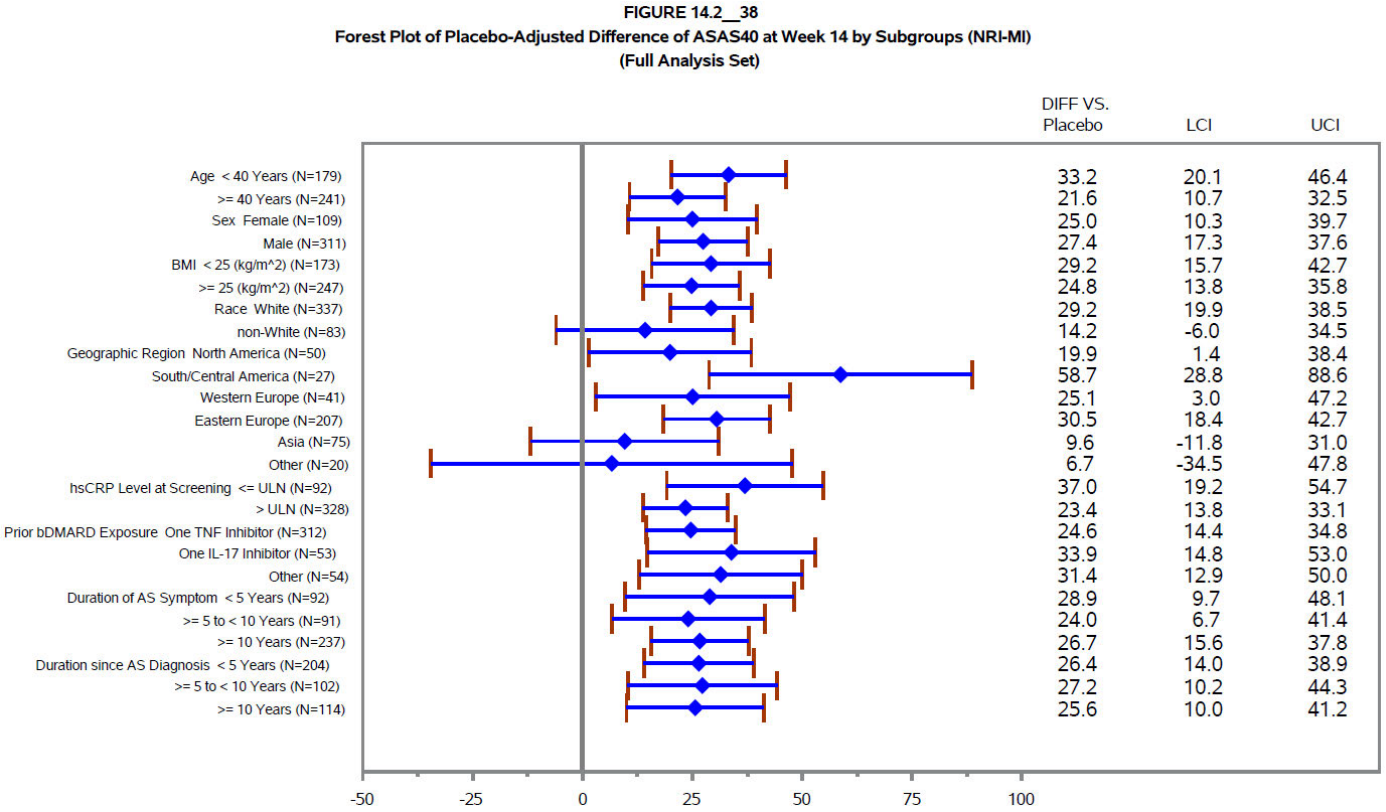
部分集団別の投与 14 週時の ASAS40 反応率を図 2.7.3-6 に示す。

本試験でのウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与の治療効果の一貫性及び頑健性を評価するため，主要評価項目の ASAS40 反応率について部分集団解析を実施した。部分集団解析の結果，すべ

59

ての部分集団で，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で一貫して良好な治療効果が認められた。

図 2.7.3-6. 部分集団別の投与 14 週時の ASAS40 反応率（NRI-MI，FAS）：M19-944 試験



61

AS = ankylosing spondylitis; ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drug; BMI = body mass index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; IL = interleukin; LCI = lower limit of confidence interval; TNF = tumor necrosis factor; UCI = upper limit of confidence interval; ULN = upper limit of normal.

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.

N is the total sample size from placebo and upadacitinib groups for the given subgroup category.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Figure 14.2　38

2.7.3.2.3.9 日本人集団の有効性解析

2.7.3.2.3.9.1 M16-098 試験

日本人集団を解析対象とした部分集団解析を実施した（M16-098 試験 Japan population sub-group analysis［以下「JPSA」］，5.3.5.1-1 項）。主要評価項目及び主な副次評価項目について解析を実施し，解析方法に関する詳細は統計解析計画書に記載した（M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.1　9）。なお，これらの解析では，*P* 値は算出しなかった。また，主な副次評価項目のひとつである投与 14 週時の MASES のベースラインからの変化量は，平均値及びその 95%信頼区間を示した。

2.7.3.2.3.9.1.1 試験対象集団

2.7.3.2.3.9.1.1.1 人口統計学的特性及びベースラインのその他の基準値の特性

日本人部分集団での人口統計学的特性の要約を表 2.7.3.6-3 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.6-4 に示す。

日本人部分集団（計 13 例）では，男性が 9 例及び女性が 4 例であり，年齢は 40 歳から 64 歳が 8 例，65 歳以上が 4 例及び 40 歳未満が 1 例であった。日本人部分集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，いずれも投与群間でおおむね均衡していた。

前治療で使用した NSAID，csDMARD 及び副腎皮質ステロイドの種類数をそれぞれ表 2.7.3.6-5，表 2.7.3.6-6 及び表 2.7.3.6-7 に示す。また，第 1 ピリオドで併用した NSAID，csDMARD 及び副腎皮質ステロイドの種類数をそれぞれ M16-098 試験 JPSA Table 14.1　6.6.1 J，Table 14.1　6.7.1 J 及び Table 14.1　6.8.1 J に示す。

2.7.3.2.3.9.1.1.2 被験者の内訳

日本人部分集団の被験者の内訳を M16-098 試験 JPSA Table 14.1　1.1 J に，第 1 ピリオドで治験薬の投与を中止した主な理由を表 2.7.3.6-8 に，第 2 ピリオドで治験薬の投与を中止した主な理由を表 2.7.3.6-9 に示す。

本試験では，日本人 13 例がランダム化され，内訳は，プラセボ群が 7 例及びウパダシチニブ群が 6 例であった。これらのすべての被験者に治験薬が投与された。各投与群で 6 例が第 1 ピリオドで治験薬の投与を完了後，第 2 ピリオドに移行し，治験薬を投与された。プラセボ群の 1 例は，有害事象を主な理由として第 1 ピリオドで治験薬の投与を中止した。データカットオフ日までに，第 2 ピリオドに移行した被験者のうち，2 例が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与を中止した主な理由は，いずれの被験者も効果不十分であった。

2.7.3.2.3.9.1.2 主要評価項目

日本人部分集団での投与 14 週時までの ASAS40 反応率を表 2.7.3-26 に示す。

日本人部分集団では，主要評価項目である投与 14 週時の ASAS40 反応率は，プラセボ群（0.0%）と比較してウパダシチニブ群（33.3%）で数値的に高かった。

全体集団での投与 14 週時の ASAS40 反応率は，プラセボ群（25.5%）と比較してウパダシチニブ群（51.6%）で統計学的に有意に高く（表 2.7.3-14），全体集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果は一貫していた。

表 2.7.3-26. 日本人部分集団での投与 14 週時までの ASAS40 反応率（NRI，FAS）：M16-098 試験

Visit		Responder	Response Rate	Response Rate Diff (Upadacitinib - Placebo)	
Treatment	N	n (%)	(95% CI)[a]	Point Estimate	(95% CI)[b]
Week 2					
Placebo	7	0	0.0 (0.0, 0.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	1 (16.7)	16.7 (0.0, 46.5)	16.7	(–13.2, 46.5)
Week 4					
Placebo	7	0	0.0 (0.0, 0.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)	33.3	(–4.4, 71.1)
Week 8					
Placebo	7	0	0.0 (0.0, 0.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)	33.3	(–4.4, 71.1)
Week 12					
Placebo	7	0	0.0 (0.0, 0.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)	33.3	(–4.4, 71.1)
Week 14					
Placebo	7	0	0.0 (0.0, 0.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)	33.3	(–4.4, 71.1)

a. 95% confidence intervals for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
b. 95% confidence intervals for response rate difference are calculated based on normal approximation using PROC FREQ.

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2 2.1.1 J

2.7.3.2.3.9.1.3 主な副次評価項目

日本人部分集団での主な副次評価項目について，投与 14 週時までの結果を表 2.7.3.6-10，表 2.7.3.6-11，表 2.7.3.6-12，表 2.7.3.6-13，表 2.7.3.6-14，表 2.7.3.6-15，表 2.7.3.6-16，表 2.7.3.6-17，表 2.7.3.6-18，表 2.7.3.6-19，表 2.7.3.6-20 及び表 2.7.3.6-21 に示す。長期有効性の結果は 2.7.3.5 項に示す。

日本人部分集団での主な副次評価項目の結果において，全体集団での結果と異なる傾向は認められなかった。

2.7.3.2.3.9.2 M19-944 試験

日本人集団を解析対象とした部分集団解析を実施した（M19-944 試験 JPSA，5.3.5.1-2 項）。主要評価項目及び主な副次評価項目について解析を実施し，解析方法に関する詳細は統計解析計画書に記載した（M19-944 試験中間 CSR Appendix 16.1 9）。

2.7.3.2.3.9.2.1 試験対象集団

2.7.3.2.3.9.2.1.1 人口統計学的特性及びベースラインのその他の基準値の特性

日本人部分集団での人口統計学的特性の要約を表 2.7.3.6-36 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.6-37 に示す。

日本人部分集団（計 12 例）では，男性が 7 例及び女性が 5 例であり，年齢は 40 歳から 64 歳が 7 例，65 歳以上が 3 例及び 40 歳未満が 2 例であった。日本人部分集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，いずれも投与群間でおおむね均衡していた。

前治療で使用した NSAID，csDMARD，bDMARD 及び経口副腎皮質ステロイドの種類数をそれぞれ表 2.7.3.6-38，表 2.7.3.6-39，表 2.7.3.6-40 及び表 2.7.3.6-41 に示す。また，二重盲検投与期で併用した NSAID，csDMARD 及び経口副腎皮質ステロイドの種類数をそれぞれ M19-944 試験 JPSA Table 14.1 6.2.1.1 J，Table 14.1 6.2.2.1 J 及び Table 14.1 6.2.3.1 J に示す。

2.7.3.2.3.9.2.1.2 被験者の内訳

日本人部分集団の被験者の内訳を M19-944 試験 JPSA Table 14.1 2.1.1 J（二重盲検投与期）及び M19-944 試験 JPSA Table 14.1 2.1.2 J（非盲検継続投与期）に，二重盲検投与期で治験薬の投与を中止した主な理由を表 2.7.3.6-42 に，非盲検継続投与期で治験薬の投与を中止した主な理由を表 2.7.3.6-43 に示す。

本試験では，日本人 12 例がランダム化され，内訳は，プラセボ群及びウパダシチニブ群各 6 例であった。これらのすべての被験者に治験薬が投与された。すべての被験者が二重盲検投与期で治験薬の投与を完了後，非盲検継続投与に移行し，治験薬を投与された。データカットオフ日までに，1 例が効果不十分を主な理由として治験薬の投与を中止していた。

2.7.3.2.3.9.2.2 主要評価項目

日本人部分集団での投与 14 週時までの ASAS40 反応率を表 2.7.3-27 に示す。

日本人部分集団では，主要評価項目である投与 14 週時の ASAS40 反応率は，プラセボ群（16.7%）と比較してウパダシチニブ群（50.0%）で数値的に高かった。

全体集団での投与 14 週時の ASAS40 反応率は，プラセボ群（18.2%）と比較してウパダシチニブ群（44.5%）で統計学的に有意に高く（表 2.7.3-15），全体集団と日本人部分集団で主要評価項目の結果は一貫していた。

表 2.7.3-27. 日本人部分集団での投与 14 週時までの ASAS40 反応率（NRI-MI，FAS）：M19-944 試験

Visit		Responder		Missing Due to		Response Rate Difference (Compared to Placebo[c])	
				COVID-19	Other		
Treatment	N	n[a] (%)	(95% CI)[b]	n	n	Diff (%)	(95% CI)
Week 1							
Placebo	6	0		0	0		
UPA 15 mg QD	6	0		0	0	0.0	
Week 2							
Placebo	6	0		0	1		
UPA 15 mg QD	6	0		0	0	0.0	
Week 4							
Placebo	6	1 (16.7)	[0.0, 46.5]	0	0		
UPA 15 mg QD	6	0		0	0	-19.6	[-51.0, 11.8]
Week 8							
Placebo	6	1 (16.7)	[0.0, 46.5]	0	0		
UPA 15 mg QD	6	0		0	0	-19.6	[-51.0, 11.8]
Week 12							
Placebo	6	1 (16.7)	[0.0, 46.5]	0	0		
UPA 15 mg QD	6	2 (33.3)	[0.0, 71.1]	0	0	15.7	[-33.5, 64.9]
Week 14							
Placebo	6	1 (16.7)	[0.0, 46.5]	0	0		
UPA 15 mg QD	6	3 (50.0)	[10.0, 90.0]	0	0	30.4	[-20.9, 81.7]

CI = confidence interval; UPA = upadacitinib

a. n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).

b. Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated rate and CIs.

c. Treatment difference, associated confidence interval for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval.

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.2　2.1.1　J

2.7.3.2.3.9.2.3　　主な副次評価項目

日本人部分集団での主な副次評価項目について，投与 14 週時までの結果を表 2.7.3.6-44，表 2.7.3.6-45，表 2.7.3.6-46，表 2.7.3.6-47，表 2.7.3.6-48，表 2.7.3.6-49，表 2.7.3.6-50，表 2.7.3.6-51，表 2.7.3.6-52，表 2.7.3.6-53 及び表 2.7.3.6-54 に示す。

日本人部分集団での主な副次評価項目の結果において，全体集団での結果とおおむね異なる傾向は認められなかった。

2.7.3.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

各臨床試験の有効性の結果は 2.7.3.2.3 項を参照のこと。

2.7.3.4　　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

M16-098 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果，強直性脊椎炎被験者及び関節リウマチ被験者でのウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与時の薬物動態は同様であり，モデルで推定した定常状態での平均血漿中濃度はそれぞれ 14.5 ng/nL 及び 15.1 ng/nL であった。また，投与 14 週時の ASAS20 反応率及び ASAS40 反応率についての有効性の曝露－反応解析では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意な治療効果が示されたものの，ウパダシチニブ群でウパダシチニブの血漿中曝露量の増加に伴い ASAS20 反応率及び ASAS40 反応率が高くなる傾向は認められなかった。これらの結果から，強直性脊椎炎患者において，ウパダシチニブの 15 mg 1 日 1 回より高い用量で有効性が増加する可能性は低いことが示唆された。

安全性の曝露－反応解析の結果，投与 14 週時の重篤な感染症，あらゆる感染症，肺炎，帯状疱疹感染，血小板数の変化，リンパ球減少症（グレード 3 以上），及び好中球減少症（グレード 3 以上）の発現率について，ウパダシチニブの曝露量増加による統計学的に有意な増加傾向は認められなかった。ウパダシチニブの曝露量増加により，ヘモグロビンのベースラインからのわずかな減少（1 g/dL 以上）が認められた被験者の割合が増加したが，臨床的に更に意義のあるベースラインからの減少（2 g/dL 以上）が認められた被験者はいなかった。

以上のとおり，これらの解析結果から，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与時の曝露量は，強直性脊椎炎患者で最大の有効性及び良好な安全性プロファイルを示すことが明らかとなった。

2.7.3.5　　効果の持続，耐薬性

効果の持続及び耐薬性は，M16-098 試験の結果に基づき評価した。

M16-098 試験には 90 週間の非盲検継続投与期間が設定されている。本臨床的有効性の概要で提示した長期有効性の結果は，第 2 ピリオドに移行し治験薬を投与された，つまり，第 2 ピリオドでウパダシチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。第 2 ピリオドに移行し，治験薬を投与された被験者はいずれも，ウパダシチニブの投与を早期に中止したか，ウパダシチニブを 52 週間以上投与されていた。

本試験の統計解析計画書に示したとおり，長期有効性の解析は，AO データを用いて以下のランダム化された投与群別に実施した。特に断りがない限り，本項で示す第 2 ピリオドのデータは本解析に基づく。

1. プラセボ→ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（以下「プラセボ / ウパダシチニブ群」）
2. ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回→ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（ウパダシチニブ群）

統計学的検定は行わず，記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。

ASAS20 / 40 反応率，ASAS PR 率，BASDAI50 反応率，BASFI 及び ASDAS（CRP）などの評価項目に基づき長期有効性を評価した結果，ウパダシチニブ群では，これらの評価項目は投与 64 週時まで改善が持続することが一貫して示された。プラセボ / ウパダシチニブ群では，投与 14 週時にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与への切り替え後，ウパダシチニブ群と同様の速やかな改善が認められ，改善の程度もウパダシチニブ群と同程度であった。また，投与 64 週時での各反応率及びベースラインからの各変化量は，ウパダシチニブ群での結果とおおむね同程度であった。

日本人部分集団での長期有効性の結果について，表 2.7.3.6-22，表 2.7.3.6-23，表 2.7.3.6-24 及び表 2.7.3.6-25 に示す。

日本人部分集団での ASAS40 反応率は，ウパダシチニブ群では投与 14 週時（33.3%）から更に改善し，投与 64 週時で 100%であった。プラセボ / ウパダシチニブ群でも，投与 14 週時にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与への切り替え後に改善し，投与 64 週時で 75.0%であった。

日本人部分集団での長期有効性の結果において，全体集団での結果と異なる傾向は認められなかった。

なお，M19-944 試験では，投与 14 週時に主要評価項目及びすべての順位付けした副次評価項目で頑健な有効性が示され，本試験の bDMARD で効果不十分な強直性脊椎炎患者において予想される効果の持続は，bDMARD 使用経験のない強直性脊椎炎患者を対象とした M16-098 試験の結果から支持され得る。

2.7.3.5.1 臨床反応

臨床反応の評価項目である投与 14 週時及び投与 64 週時の ASAS 反応率，BASDAI 及び ASDAS（CRP）を表 2.7.3-28 に示す。

ウパダシチニブ群では，臨床反応の評価項目はいずれも，投与 14 週時から投与 64 週時まで改善が持続するか，更に改善した。プラセボ / ウパダシチニブ群では，これらの臨床反応の評価項目で，投与 64 週時までにウパダシチニブ群と同程度又は同等の改善が認められた。

投与 64 週時の ASAS40 反応率は，ウパダシチニブ群で 84.8%及びプラセボ / ウパダシチニブ群で 80.5%であった。

表 2.7.3-28. 臨床反応；投与 14 週時及び投与 64 週時の ASAS 反応率，BASDAI 及び ASDAS（CRP）（FAS）：M16-098 試験

	Week 14[a]	Week 64[b]	
Endpoint	Upadacitinib 15 mg QD in Period 1 N = 93	Upadacitinib 15 mg QD in Periods 1 and 2 N = 79	Placebo/ Upadacitinib 15 mg QD N = 82
ASAS40 Response Rate	51.6%	84.8%	80.5%
ASAS20 Response Rate	64.5%	93.7%	96.3%
ASAS PR Response Rate	19.4%	46.3%	39.0%
BASDAI50 Response Rate	45.2%	82.3%	76.8%
BASDAI, Change from BL	–2.75	–4.45	–4.42
ASDAS(CRP), Change from BL	–1.45	–2.04	–2.18
ASDAS Low Disease Activity, %	49.5%	84.4%	85.9%
ASDAS Inactive Disease, %	16.1%	41.6%	43.6%
ASDAS Clinically Important Improvement, %	52.7%	84.2%	87.2%
ASDAS Major Improvement, %	32.3%	56.6%	56.4%

BL = baseline

a. Results for proportion of subjects (binary endpoints) are based on NRI analysis. Results for continuous endpoints (change from baseline) are based on MMRM.

b. Results are as observed.

Note: N = 93/79/82 listed is for ASAS40; different variables could have different sample size. Results for change from baseline are LS mean (Week 14) and mean (Week 64).

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2 1.1, Table 14.2 14.1, Table 14.2 17, Table 14.2 18, Table 14.2 19, Table 14.2 20, Table 14.2 41, Table 14.2 42.1, Table 14.2 42.2, Table 14.2 42.4, Table 14.2 42.6, Table 14.2 42.12, Table 14.2 42.15, Table 14.2 42.16, Table 14.2 42.17, Table 14.2 42.18, Table 14.2 42.40

69

臨床反応の評価項目である投与 14 週時及び投与 64 週時の ASAS のドメインのベースラインからの変化量を表 2.7.3-29 に示す。

ウパダシチニブ群では，ASAS40 反応の各ドメインのスコアは，投与 64 週時まで改善が持続するか，経時的に更に改善した。プラセボ / ウパダシチニブ群では，ウパダシチニブ群と同様の速やかな改善が認められ，改善の程度もウパダシチニブ群と同程度であった。

表 2.7.3-29. 臨床反応；投与 14 週時及び投与 64 週時の ASAS のドメインのベースラインからの変化量（平均値）（FAS）：M16-098 試験

	Week 14[a]	Week 64[b]	
Endpoint	Upadacitinib 15 mg QD in Period 1 n = 86	Upadacitinib 15 mg QD in Periods 1 and 2 n = 79	Placebo/ Upadacitinib 15 mg QD n = 82
Patient's Assessment of Total Back Pain	–3.21	–4.95	–4.46
Patient's Global Assessment of Disease Activity (PtGA)	–2.96	–4.61	–4.61
BASFI	–2.29	–3.75	–3.60
Inflammation (mean of BASDAI Q5 and Q6)	–3.15	–4.78	–4.74

BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

a. Results for continuous endpoints (change from baseline) are based on MMRM.

b. Results are as observed.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2 24.1，Table 14.2 32.1，Table 14.2 28.1，Table 14.2 9.1，Table 14.2 42.22，Table 14.2 42.30，Table 14.2 42.7，Table 14.2 42.26

2.7.3.5.2 疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカム

投与 14 週時及び投与 52 / 64 週時の疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムのベースラインからの変化量を表 2.7.3-30 に示す。

疼痛に関する評価項目（全般背部痛，並びに頚部，背部及び臀部を含む脊椎痛，夜間背部痛，末梢関節痛 / 腫脹，及び疼痛の全般的評価）で，ウパダシチニブ群では改善が持続し，プラセボ / ウパダシチニブ群ではウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与への切り替え後に改善が認められた。

ウパダシチニブ群では，BASFI のスコアが更に減少し，身体機能の改善が持続した。プラセボ / ウパダシチニブ群では，長期投与データにおいてウパダシチニブ群のベースラインからの改善とほぼ同程度の身体機能の改善が認められた。

全般的な健康及び健康関連の QoL（ASAS HI 及び ASQoL のスコア）でも，ウパダシチニブ群では改善が持続し，プラセボ / ウパダシチニブ群ではウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与への切り替え後に改善が認められた。

表 2.7.3-30. 投与 14 週時及び投与 52 / 64 週時の疼痛，身体機能及び他の健康関連アウトカムのベースラインからの変化量（平均値）（FAS）：M16-098 試験

Endpoint	Week 14[a] Upadacitinib 15 mg QD in Period 1 n = 86	Week 52/64[b] Upadacitinib 15 mg QD in Period 1 and 2 n = 79	Week 52/64[b] Placebo/ Upadacitinib 15 mg QD n = 82
BASFI	–2.29	–3.75	–3.60
Patient's Assessment of Total Back Pain	–3.21	–4.95	–4.46
Patient's Assessment of Total Back Pain (BASDAI Q2)	–3.31	–5.05	–5.06
Patient's Assessment of Nocturnal Back Pain	–3.34	–4.87	–4.62
Peripheral Pain/Swelling (BASDAI Q3)	–2.46	–3.95	–4.20
Patient's Global Assessment of Pain	–3.30	–4.77	–4.71
ASQoL[c]	–4.20, n = 88	–6.52, n = 81	–5.88, n = 85
ASAS Health Index[c]	–2.75, n = 88	–4.76, n = 81	–3.63, n = 85

a. Results for continuous endpoints (change from baseline) are based on MMRM.
b. Results are as observed.
c. Long-term results are from Week 52.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2 9.1, Table 14.2 24.1, Table 14.2 29, Table 14.2 25, Table 14.2 30, Table 14.2 26, Table 14.2 7.1, Table 14.2 13.1, Table 14.2 42.7, Table 14.2 42.22, Table 14.2 42.27, Table 14.2 42.23, Table 14.2 42.28, Table 14.2 42.24, Table 14.2 42.5, Table 14.2 42.11

2.7.3.5.3 付着部炎及び脊椎可動性

投与 52 週時までの MASES のベースラインからの変化量（ベースラインで付着部炎を有する被験者）を表 2.7.3.6-27 に，投与 64 週時までの BASMI のベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-28 にそれぞれ示す。

MASES について，ウパダシチニブ群では，投与 14 週時にプラセボ群と比較して認められた改善が第 2 ピリオドでも持続した。プラセボ / ウパダシチニブ群では，投与 14 週時と比較して投与 24 週時及び投与 52 週時に改善が認められた。

BASMI でも，ウパダシチニブ群では，第 2 ピリオドで改善が持続した。プラセボ / ウパダシチニブ群では，投与 24 週時から改善が認められた。

71

2.7.3.5.4 炎症の客観的評価

hsCRP について，ウパダシチニブ群では，投与 14 週時に認められたベースラインからの改善が投与 64 週時まで持続した。（hsCRP のベースラインからの変化量：投与 14 週時で–8.20，投与 64 週時で–6.66）。プラセボ / ウパダシチニブ群では，投与 16 週時にベースラインからの顕著な改善が認められ，投与 64 週時まで顕著な改善が持続した（hsCRP のベースラインからの変化量：投与 16 週時で–8.54，投与 64 週時で–8.60）（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　21，Table 14.2　42.19）。

2.7.3.5.5 その他の有効性評価項目の結果

WPAI の結果は，M16-098 試験中間 CSR 11.1.1 項に示す。

PGA

ウパダシチニブ群では，PGA の投与 64 週時のベースラインからの変化量の平均値は–5.19 であり，第 2 ピリオドでも改善が持続した。プラセボ / ウパダシチニブ群では，投与 20 週時までにベースラインからの変化量が増加し，投与 64 週時まで改善が持続した（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　42.25）。

体軸症状以外の症状

前部ぶどう膜炎

データカットオフ日までに，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与中に，前部ぶどう膜炎の既往歴がない被験者では前部ぶどう膜炎は認められなかったが，前部ぶどう膜炎の既往歴のある被験者では 13 件認められ，100 人年あたりの発現件数は 5.5 件 / 100 人年であった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.10.2）。

IBD

データカットオフ日までに，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与中に IBD の新たな発現及び悪化は認められなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.11.2）。

末梢関節炎

ウパダシチニブ群では，BASDAI の質問 3（頚部，背部又は臀部の疼痛を除く末梢関節痛 / 腫脹）に基づく末梢関節炎の改善が第 2 ピリオドで持続した。プラセボ / ウパダシチニブ群では，投与 16 週時に速やかな改善が認められ，投与 64 週時まで改善が持続した（M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　42.28）。

参考文献

1. European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. 12 October 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf.
2. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a Phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1340-7.
3. Exarchou S, Lie E, Linström U, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. Ann Rheum Dis. 2016;75:1466-72.
4. Costantino F, Zeboulon N, Said-Nahal R, et al. Radiographic sacroiliitis develops predictably over time in a cohort of familial spondyloarthritis followed longitudinally. Rheumatology . 2017;56:811-7.
5. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. Ann Rheum Dis. 2017;76:1426-31.
6. Reveille JD. A registry of ankylosing spondylitis registries and prospects for global interfacing. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(4):468-76.
7. Poddubnyy D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. Curr Opin Rheumatol. 2014;26(4):377-83.
8. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74:65-73.
9. Sun L, Wu R, Xue Q, et al. Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis. Medicine. 2016;95(28):e4233.
10. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factors blockers in reducing uveitis flares in patients with spondyloarthropathy: a retrospective study. Ann Rheum Dis. 2006;65:1631-4.

11. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. Ann Rheum Dis. 2009;68:696-701.
12. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. N Engl J Med. 2016;374:2563-74.
13. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-91.
14. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(10):1599-613.

2.7.3.6 付録

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 ASAS40 反応率の csDMARD 使用状況別の部分集団解析

主要評価項目の投与 14 週時の ASAS40 反応率についてのベースライン時の csDMARD 使用状況別の部分集団解析について，以下の追加解析を実施した。

- ロジスティック回帰モデル
  - 解析方法
    csDMARD 併用は層別因子ではなかったことから，交絡因子の潜在的な不均衡を考慮し，投与 14 週時の ASAS40 反応率について，投与群（プラセボ，ウパダシチニブ 15 mg），csDMARD 併用（あり，なし），投与群と csDMARD 併用との交互作用，スクリーニング時の hsCRP 値（ULN 超，ULN 以下），地域（欧州，北米，その他），性別（女性，男性），及び人種（白人，非白人）を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。ロジスティック回帰モデルは SAS PROC LOGISTIC を用いて適合させた。
  - 結果
    プラセボ群に対するウパダシチニブ群のオッズ比は，「csDMARD 併用あり」の部分集団で 1.4（95%信頼区間：0.3，6.9）及び「csDMARD 併用なし」の部分集団で 4.2（95%信頼区間：2.1，8.7）であった。
- また，階層ベイズモデルを用いて，部分集団間の情報を考慮した部分集団の群間差の縮小推定値を示した。
  - 解析方法
    階層ベイズモデルを次のように指定し，実行した：部分集団 i における ASAS40 反応率の群間差の推定値を Y_i（i = 1，2）とし，Y_i は平均 μ_i 及び標準偏差 σ_i の正規分布に従う。σ_i は部分集団 i における ASAS40 反応率の群間差の推定標準偏差である。μ_i は平均 μ 及び標準偏差 τ の正規分布に従い，μ は平均 0 及び標準偏差 ω の正規分布に従う。ω は 4 を選択し，$1/\tau^2$～Gamma（0.001，0.001）とした。SAS PROC MCMC（マルコフ連鎖モンテカルロ法）を用いて事後分布からのサンプリングを行った。サンプリングは 500000 回行い，稼働検査（burn-in）期間として最初の 10000 回を破棄し，50 個飛ばしにしたものを推定に用いた。
  - 結果
    得られた標本に基づく群間差の推定平均値は，「csDMARD 併用あり」の部分集団で 13%（95%信用区間：–21.6，41.1）及び「csDMARD 併用なし」の部分集団で 29%（95%信用区間：15.0，43.2）であった。

表 2.7.3.6-1. 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号 / 資料番号 / 施設数 / 実施国 / 実施期間	試験開始，登録状況，日付 登録例数 / 目標登録例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び対照薬の用量 投与経路及び投与方法	試験の目的	投与群ごとの登録例数 / 完了例数	性別：男性 / 女性 年齢の中央値（範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
M16-098 5.3.5.1-1 / 62 施設 / 日本を含む 20 ヵ国 / 第 1 ピリオド：14 週 第 2 ピリオド：第 1 ピリオドを含め最長 104 週（治療期間）	2017 年 10 月 24 日， 登録完了 試験実施中， 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（中間データカットオフ日）， 187 / 170	第 1 ピリオド： 多施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間 第 2 ピリオド： 長期，非盲検	ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回又はプラセボ 1 日 1 回，経口	第 1 ピリオド： 1. 投与 14 週時の ASAS40 反応率で表されるウパダシチニブの徴候及び症状緩和効果をプラセボと比較評価する。 2. ウパダシチニブの安全性及び忍容性を評価する。 第 2 ピリオド： 第 1 ピリオドを完了した被験者において，最長 2 年間の投与期間中にウパダシチニブの安全性，忍容性及び有効性を評価する。	第 1 ピリオド： ウパダシチニブ群： 93 / 89 プラセボ群： 94 / 89 第 2 ピリオド： ウパダシチニブ群及びプラセボ / ウパダシチニブ群： 治験薬投与；178 例（第 1 ピリオドの各群 89 例）/ 治験薬投与完了；7 例（中間データカットオフ時点）	132 / 55 46.0 歳 （21～74）	強直性脊椎炎の改訂 New York Criteria を満たした 18 歳以上の男性及び女性で，2 種類以上の NSAID を投与され，効果不十分又は NSAID に忍容性がなかったか禁忌と判定された bDMARD 使用経験のない活動性強直性脊椎炎患者。	投与 14 週時の ASAS40 反応率
M19-944 5.3.5.1-2 / 119 施設 /	2019 年 11 月 26 日， 登録完了 試験実施中，	二重盲検投与期： 多施設，ランダム化，二重盲	ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回又はプラセボ 1 日 1 回，経口	二重盲検投与期： 投与 14 週時の ASAS40 反応率	二重盲検投与期： ウパダシチニブ群：	311 / 109 41.0 歳 （20～82）	強直性脊椎炎の改訂 New York Criteria を満たした 18 歳以上の男	投与 14 週時の ASAS40 反応率

日本を含む 22 ヵ国 / 最長 152 週 [a]	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（安全性データカットオフ日）， 420 / 386	検，プラセボ対照，並行群間 非盲検継続投与期： 非盲検 寛解・投与中止期： 投与 104 週時に寛解状態にある被験者には投与せず，フレアが認められた場合に再投与。寛解状態にない被験者には，各国の要件を満たす場合に非盲検下で投与。		で表されるウパダシチニブの徴候及び症状緩和効果をプラセボと比較評価する。 非盲検継続投与期： 二重盲検投与期を完了した被験者において，ウパダシチニブ継続投与の安全性及び忍容性を評価する。 寛解・投与中止期： 投与 104 週時に ASDAS（CRP）1.3 未満，かつ投与 88 週時に ASDAS（CRP）2.1 未満を達成した被験者において，ウパダシチニブ投与中止後の疾患コントロールの維持を評価する。	211 / 206 プラセボ群： 209 / 204 非盲検継続投与期： ウパダシチニブ群及びプラセボ（プラセボ→ウパダシチニブ）群： 410 例（二重盲検投与期のウパダシチニブ群 206 例，プラセボ群 204 例）/治験薬投与完了；0 例（中間データカットオフ時点） 寛解・投与中止期： 寛解・投与中止期移行；0 例（中間データカットオフ時点）		性及び女性で，bDMARD（1 種類以上の TNF 阻害剤又は IL-17 阻害剤）で効果不十分又は bDMARD に忍容性がなかった活動性強直性脊椎炎患者。2 種類の bDMARD による治療歴のある被験者の割合は，すべての被験者の 30%以下とした。2 種類の bDMARD（TNF 阻害剤及び IL-17 阻害剤の両剤を含む）で効果不十分であった患者は不適格とした。	

ASAS = 国際脊椎関節炎評価学会; bDMARD = 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬; IL = インターロイキン; NSAID = 非ステロイド系抗炎症薬; TNF = 腫瘍壊死因子

a. Study duration up to Week 152 for subjects who enter the remission withdrawal period and do not flare; study duration may vary depending on occurrence and timepoint of flare.

表 2.7.3.6-2. Analysis of ASAS40 Response Rate by Visit in Period 1 (NRI) (Full Analysis Set) M16-098

Visit Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	---------Response Rate Diff (ABT-494 - PBO)-------- Point Estimate	 (95% CI) [B]	 P-Value [C]
Week 2						
Placebo	94	1 (1.1)	1.1 (0.0, 3.1)			
ABT-494 15 mg QD	93	15 (16.1)	16.1 (8.7, 23.6)	15.1	(7.3, 22.8)	<0.001*
Week 4						
Placebo	94	7 (7.4)	7.4 (2.1, 12.8)			
ABT-494 15 mg QD	93	28 (30.1)	30.1 (20.8, 39.4)	22.7	(11.9, 33.4)	<0.001*
Week 8						
Placebo	94	11 (11.7)	11.7 (5.2, 18.2)			
ABT-494 15 mg QD	93	38 (40.9)	40.9 (30.9, 50.9)	29.2	(17.2, 41.1)	<0.001*
Week 12						
Placebo	94	13 (13.8)	13.8 (6.9, 20.8)			
ABT-494 15 mg QD	93	47 (50.5)	50.5 (40.4, 60.7)	36.7	(24.4, 49.0)	<0.001*
Week 14						
Placebo	94	24 (25.5)	25.5 (16.7, 34.3)			
ABT-494 15 mg QD	93	48 (51.6)	51.6 (41.5, 61.8)	26.1	(12.6, 39.5)	<0.001*

[A]: 95% confidence intervals for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% confidence intervals for response rate difference are calculated based on normal approximation using PROC FREQ.
[C]: Nominal p-value is constructed using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for stratification factor of screening hsCRP level.
* : Statistically significant at 0.05 level.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　2.1.1

表 2.7.3.6-3. Demographic Characteristics (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
Sex - n (%)			
Female	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
Male	5 (71.4)	4 (66.7)	9 (69.2)
Ethnicity - n (%)			
HISPANIC OR LATINO	0	0	0
NOT HISPANIC OR LATINO	7 (100)	6 (100)	13 (100)
Race - n (%)			
WHITE	0	0	0
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
ASIAN	7 (100)	6 (100)	13 (100)
OTHER	0	0	0
Age (Years)			
n	7	6	13
Mean (SD)	46.7 (6.45)	63.2 (9.15)	54.3 (11.34)
Median	44.0	67.0	55.0
Min, Max	39, 55	46, 71	39, 71
Age (Years) - n (%)			
< 40	1 (14.3)	0	1 (7.7)
40 - 64	6 (85.7)	2 (33.3)	8 (61.5)
>= 65	0	4 (66.7)	4 (30.8)
Weight (kg)			
n	7	6	13
Mean (SD)	68.8 (8.17)	68.9 (9.08)	68.9 (8.23)
Median	67.8	66.8	67.7
Min, Max	59, 84	57, 80	57, 84

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
Weight (kg) - n (%)			
< 60	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
>= 60	6 (85.7)	5 (83.3)	11 (84.6)
Weight (kg) by Sex			
Female			
n	2	2	4
Mean (SD)	60.5 (2.12)	68.4 (16.05)	64.4 (10.39)
Median	60.5	68.4	60.5
Min, Max	59, 62	57, 80	57, 80
Female^ - n (%)			
< 60	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (50.0)
>= 60	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (50.0)
Male			
n	5	4	9
Mean (SD)	72.2 (7.11)	69.2 (7.15)	70.8 (6.85)
Median	71.0	66.8	67.8
Min, Max	66, 84	64, 80	64, 84
Male^ - n (%)			
< 60	0	0	0
>= 60	5 (100)	4 (100)	9 (100)
Height (cm)			
n	7	6	13
Mean (SD)	169.8 (6.60)	162.2 (8.21)	166.3 (8.10)
Median	172.0	162.1	168.0
Min, Max	161, 178	152, 172	152, 178

^ Percentages based on the number of female or male subjects.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	7	6	13
Mean (SD)	23.9 (2.75)	26.3 (4.28)	25.0 (3.61)
Median	23.3	24.7	23.7
Min, Max	21, 30	23, 34	21, 34
Body Mass Index (kg/m^2) - n (%)			
< 25	6 (85.7)	3 (50.0)	9 (69.2)
>= 25	1 (14.3)	3 (50.0)	4 (30.8)
Region - n (%)			
NORTH AMERICA	0	0	0
SOUTH/CENTRAL AMERICA	0	0	0
WESTERN EUROPE	0	0	0
EASTERN EUROPE	0	0	0
ASIA	7 (100)	6 (100)	13 (100)
OTHER*	0	0	0

* Australia and New Zealand.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.1　3 J

表 2.7.3.6-4. Baseline Disease Characteristics (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
Duration (Years) of AS Symptoms			
n	7	6	13
Mean (SD)	14.3 (15.15)	26.6 (18.61)	20.0 (17.31)
Median	5.0	21.8	20.6
Min, Max	0.5, 34.6	1.7, 51.9	0.5, 51.9
Duration (Years) since AS Diagnosis			
n	7	6	13
Mean (SD)	2.9 (5.24)	14.0 (20.14)	8.0 (14.70)
Median	0.2	2.0	0.2
Min, Max	0.1, 13.8	0.1, 40.9	0.1, 40.9
Duration (Years) since AS Diagnosis - n (%)			
< 5	5 (71.4)	4 (66.7)	9 (69.2)
>= 5	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
HLA-B27 - n (%)			
POSITIVE	3 (42.9)	3 (50.0)	6 (46.2)
NEGATIVE	4 (57.1)	3 (50.0)	7 (53.8)
Number of Different NSAIDs Discontinued Prior to Baseline - n(%)			
0	0	0	0
1	4 (57.1)	2 (33.3)	6 (46.2)
2	3 (42.9)	2 (33.3)	5 (38.5)
3	0	2 (33.3)	2 (15.4)

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
Number of Different Baseline NSAIDs (Started Prior to Baseline and Ongoing at Baseline) - n(%)			
0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
1	6 (85.7)	4 (66.7)	10 (76.9)
2	0	2 (33.3)	2 (15.4)
Key Disease History at Screening$ - n (%)			
PSORIASIS	1 (14.3)	0	1 (7.7)
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE	0	0	0
ANTERIOR UVEITIS	2 (28.6)	3 (50.0)	5 (38.5)
Patient's Assessment of Total Back Pain (BASDAI Question 2 NRS Score 0-10)			
n	7	6	13
Mean (SD)	6.6 (2.07)	7.5 (2.26)	7.0 (2.12)
Median	7.0	7.5	7.0
Min, Max	3, 9	5, 10	3, 10
Patient Global Assessment of Disease Activity (NRS Score 0-10)			
n	7	6	13
Mean (SD)	5.7 (1.98)	7.3 (1.75)	6.5 (1.98)
Median	6.0	7.5	7.0
Min, Max	2, 8	5, 10	2, 10
Peripheral Pain/Swelling (BASDAI Question 3 NRS Score 0-10)			
n	7	6	13
Mean (SD)	5.9 (1.57)	6.2 (2.64)	6.0 (2.04)
Median	6.0	6.5	6.0
Min, Max	3, 8	2, 10	2, 10

$ These diseases are not mutually exclusive.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
Duration of Morning Stiffness (BASDAI Question 6 NRS Score 0-10)			
n	7	6	13
Mean (SD)	3.0 (1.91)	6.2 (3.06)	4.5 (2.90)
Median	3.0	5.0	4.0
Min, Max	0, 5	3, 10	0, 10
High Sensitivity C-reactive Protein (hsCRP) (mg/l) at Screening			
n	7	6	13
Mean (SD)	19.9 (14.27)	3.2 (2.68)	12.2 (13.39)
Median	23.4	3.1	5.4
Min, Max	0.2, 35.5	0.3, 7.1	0.2, 35.5
hsCRP Level at Screening - n (%)			
> ULN	5 (71.4)	3 (50.0)	8 (61.5)
<= ULN	2 (28.6)	3 (50.0)	5 (38.5)
Patient's Assessment of Total Back Pain (NRS Score 0-10)			
n	7	6	13
Mean (SD)	6.1 (2.48)	7.0 (1.79)	6.5 (2.15)
Median	6.0	6.5	6.0
Min, Max	2, 9	5, 10	2, 10
Function - Represented by the BASFI (NRS Score 0-10)			
n	7	6	13
Mean (SD)	3.6 (3.22)	3.7 (3.48)	3.6 (3.20)
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 9	1, 10	1, 10

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
Inflammation (Mean of Items 5 and 6 of BASDAI NRS Scores 0-10)			
n	7	6	13
Mean (SD)	4.1 (2.26)	6.8 (2.04)	5.3 (2.52)
Median	4.5	6.5	6.0
Min, Max	1, 7	4, 10	1, 10
Lateral Lumbar Flexion from BASMI			
n	7	6	13
Mean (SD)	5.7 (1.38)	6.3 (1.73)	6.0 (1.52)
Median	5.1	6.0	5.2
Min, Max	5, 9	5, 9	5, 9
Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) (mm/hr)			
n	7	6	13
Mean (SD)	42.1 (25.33)	13.7 (11.72)	29.0 (24.42)
Median	53.0	9.0	22.0
Min, Max	7.0, 76.0	4.0, 33.0	4.0, 76.0
ASDAS(CRP)			
n	7	6	13
Mean (SD)	3.6 (0.74)	3.3 (0.61)	3.5 (0.67)
Median	3.6	3.2	3.2
Min, Max	3, 5	3, 4	3, 5
ASDAS(CRP) - n (%)			
> 3.5	4 (57.1)	2 (33.3)	6 (46.2)
<= 3.5	3 (42.9)	4 (66.7)	7 (53.8)

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
MRI SPARCC Score (SPINE)^			
n	7	6	13
Mean (SD)	10.0 (13.32)	6.3 (7.56)	8.3 (10.78)
Median	0.0	3.5	0.0
Min, Max	0, 32	0, 17	0, 32
MRI SPARCC Score (SI JOINTS)^			
n	7	6	13
Mean (SD)	1.0 (1.61)	0.7 (0.75)	0.8 (1.25)
Median	0.0	0.5	0.5
Min, Max	0, 4	0, 2	0, 4
BASMI			
n	7	6	13
Mean (SD)	4.1 (1.79)	5.3 (1.09)	4.6 (1.58)
Median	3.8	4.9	4.6
Min, Max	2, 7	4, 7	2, 7
Presence of Enthesitis			
Yes	5 (71.4)	2 (33.3)	7 (53.8)
No	2 (28.6)	4 (66.7)	6 (46.2)
MASES for Subjects with Baseline Enthesitis			
n	5	2	7
Mean (SD)	3.4 (2.07)	5.5 (4.95)	4.0 (2.83)
Median	3.0	5.5	3.0
Min, Max	1, 6	2, 9	1, 9

^ Includes baseline mri data up to 3 days post first dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
TJC68			
n	7	6	13
Mean (SD)	3.7 (5.74)	3.3 (4.59)	3.5 (5.03)
Median	2.0	1.0	1.0
Min, Max	0, 16	0, 11	0, 16
SJC66			
n	7	6	13
Mean (SD)	3.1 (5.87)	2.8 (3.92)	3.0 (4.86)
Median	0.0	1.5	0.0
Min, Max	0, 16	0, 10	0, 16
Presence of Dactylitis			
Yes	0	1 (16.7)	1 (7.7)
No	7 (100)	5 (83.3)	12 (92.3)
Total Dactylitis Count out of Subjects with Presence of Dactylitis			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA	1.0	1.0
Median	NA	1.0	1.0
Min, Max	NA	1, 1	1, 1
BASDAI			
n	7	6	13
Mean (SD)	5.5 (1.64)	6.7 (2.27)	6.1 (1.97)
Median	5.8	7.0	6.4
Min, Max	3, 8	4, 10	3, 10

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
FACIT-F			
n	7	6	13
Mean (SD)	33.6 (7.57)	29.2 (12.19)	31.5 (9.79)
Median	29.0	31.5	30.0
Min, Max	26, 45	13, 47	13, 47
ISI Total Score			
n	7	6	13
Mean (SD)	10.1 (6.54)	13.3 (8.48)	11.6 (7.35)
Median	12.0	15.5	13.0
Min, Max	1, 17	2, 22	1, 22
ISI Categories - n (%)			
NO CLINICALLY SIGNIFICANT INSOMNIA	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
SUBTHRESHOLD INSOMNIA	3 (42.9)	0	3 (23.1)
CLINICAL INSOMNIA MODERATE SEVERITY	2 (28.6)	3 (50.0)	5 (38.5)
CLINICAL INSOMNIA SEVERE	0	1 (16.7)	1 (7.7)
WPAI-S0 Employment			
Yes	7 (100)	5 (83.3)	12 (92.3)
No	0	1 (16.7)	1 (7.7)
WPAI-S1 Absenteeism (0-100)*			
n	7	5	12
Mean (SD)	6.4 (11.24)	15.4 (15.70)	10.1 (13.42)
Median	0.0	16.7	0.0
Min, Max	0, 27	0, 36	0, 36

* Including subjects currently employed according to WPAI S0.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
WPAI-S2 Presenteeism (0-100)*			
n	7	5	12
Mean (SD)	50.0 (30.55)	56.0 (29.66)	52.5 (28.96)
Median	60.0	60.0	60.0
Min, Max	10, 90	10, 90	10, 90
WPAI-S3 Overall Work Impairment (0-100)*			
n	7	5	12
Mean (SD)	51.8 (31.77)	61.9 (30.59)	56.0 (30.29)
Median	60.0	69.5	68.9
Min, Max	10, 92	10, 92	10, 92
WPAI-S4 Activity Impairment (0-100)			
n	7	6	13
Mean (SD)	51.4 (32.88)	48.3 (37.10)	50.0 (33.42)
Median	50.0	50.0	50.0
Min, Max	10, 90	10, 100	10, 100
WPAI-S5 Missed Work*			
Yes	2 (28.6)	3 (60.0)	5 (41.7)
No	5 (71.4)	2 (40.0)	7 (58.3)
AS QoL			
n	7	6	13
Mean (SD)	8.6 (4.43)	8.7 (4.63)	8.6 (4.33)
Median	9.0	7.5	8.0
Min, Max	3, 16	3, 16	3, 16

* Including subjects currently employed according to WPAI S0.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
ASAS HI			
n	7	6	13
Mean (SD)	6.0 (2.31)	8.2 (3.25)	7.0 (2.90)
Median	7.0	7.5	7.0
Min, Max	3, 9	5, 12	3, 12
Patient's Assessment of Nocturnal Back Pain NRS Score 0-10			
n	7	6	13
Mean (SD)	5.3 (2.98)	6.3 (2.88)	5.8 (2.86)
Median	6.0	6.5	6.0
Min, Max	1, 9	2, 10	1, 10
Physician's Global Assessment of Disease Activity NRS Score 0-10			
n	7	6	13
Mean (SD)	6.4 (1.51)	6.3 (1.03)	6.4 (1.26)
Median	7.0	6.0	6.0
Min, Max	4, 8	5, 8	4, 8
Patient's Global Assessment of Pain NRS Score 0-10			
n	7	6	13
Mean (SD)	5.7 (2.36)	7.7 (2.07)	6.6 (2.36)
Median	6.0	7.5	7.0
Min, Max	2, 8	5, 10	2, 10
Tobacco/Nicotine Use - n (%)			
CURRENT	2 (28.6)	1 (16.7)	3 (23.1)
FORMER	2 (28.6)	1 (16.7)	3 (23.1)
NEVER	3 (42.9)	4 (66.7)	7 (53.8)
UNKNOWN	0	0	0

Note: A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
Alcohol USE - n(%)			
CURRENT	5 (71.4)	3 (50.0)	8 (61.5)
FORMER	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
NEVER	0	1 (16.7)	1 (7.7)
UNKNOWN	0	0	0

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.1　4 J

表 2.7.3.6-5. Number of Different Prior NSAIDs Per Subject (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Number of Prior Medications@	Placebo (N=7) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=6) n (%)	Total (N=13) n (%)
0	0	0	0
1	1 (14.3)	0	1 (7.7)
2	5 (71.4)	2 (33.3)	7 (53.8)
3	1 (14.3)	4 (66.7)	5 (38.5)
>=4	0	0	0
At Least One Medication	7 (100)	6 (100)	13 (100)

Note: This table includes all medications administered prior to the treatment period. Thus all medications with a start date prior to the first study drug dose are included.
@ Based on the WHO 2018 Q1 generic name.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.1　6.2.1_J

表 2.7.3.6-6. Number of Different Prior Synthetic DMARDs Per Subject (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Number of Prior Medications@	Placebo (N=7) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=6) n (%)	Total (N=13) n (%)
0	5 (71.4)	5 (83.3)	10 (76.9)
1	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
2	1 (14.3)	0	1 (7.7)
3	0	0	0
>=4	0	0	0
At Least One Medication	2 (28.6)	1 (16.7)	3 (23.1)

Note: This table includes all medications administered prior to the treatment period. Thus all medications with a start date prior to the first study drug dose are included.
@ Based on the WHO 2018 Q1 generic name.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.1　6.3.1_J

表 2.7.3.6-7. Number of Different Prior Corticosteroids Per Subject (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Number of Prior Medications@	Placebo (N=7) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=6) n (%)	Total (N=13) n (%)
0	5 (71.4)	4 (66.7)	9 (69.2)
1	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
2	0	0	0
3	0	0	0
>=4	0	0	0
At Least One Medication	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)

Note: This table includes all medications administered prior to the treatment period. Thus all medications with a start date prior to the first study drug dose are included.
@ Based on the WHO 2018 Q1 generic name.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.1　6.4.1_J

表 2.7.3.6-8. Subject Final Status and Reasons for Study Drug Discontinuation - Period 1 (All Randomized Subjects, Japanese Population) M16-098

Discontinuation Due to	Placebo (N=7) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=6) n (%)	Total (N=13) n (%)
All Reasons$	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Adverse Event	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Withdrawal by Subject	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Other	0	0	0
Primary Reason	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Adverse Event	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Withdrawal by Subject	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Other	0	0	0

$ Subjects who discontinued study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.1 2.1.1 J

表 2.7.3.6-9. Subject Final Status and Reasons for Study Drug Discontinuation - Period 2 (Subjects Who Entered Period 2 on Study Drug, Japanese Population) M16-098

Discontinuation Due to	ABT-494 15 mg QD (N=12) n (%)
All Reasons$	2 (16.7)
Adverse Event	0
Withdrawal by Subject	0
Lost to Follow-up	0
Lack of Efficacy	2 (16.7)
Other	0
Primary Reason	2 (16.7)
Adverse Event	0
Withdrawal by Subject	0
Lost to Follow-up	0
Lack of Efficacy	2 (16.7)
Other	0

$ Subjects who discontinued study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.1　2.1.2_J

表 2.7.3.6-10. Analysis of Proportion of ASAS Partial Remission by Visit in Period 1 (NRI) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	----- Response Rate Diff (ABT-494 - PBO) ----- Point Estimate	 95% CI [B]
Week 2					
Placebo	7	0	0.0 (0.0, 0.0)		
ABT-494 15 mg QD	6	1 (16.7)	16.7 (0.0, 46.5)	16.7	(-13.2, 46.5)
Week 4					
Placebo	7	0	0.0 (0.0, 0.0)		
ABT-494 15 mg QD	6	1 (16.7)	16.7 (0.0, 46.5)	16.7	(-13.2, 46.5)
Week 8					
Placebo	7	0	0.0 (0.0, 0.0)		
ABT-494 15 mg QD	6	1 (16.7)	16.7 (0.0, 46.5)	16.7	(-13.2, 46.5)
Week 12					
Placebo	7	0	0.0 (0.0, 0.0)		
ABT-494 15 mg QD	6	1 (16.7)	16.7 (0.0, 46.5)	16.7	(-13.2, 46.5)
Week 14					
Placebo	7	0	0.0 (0.0, 0.0)		
ABT-494 15 mg QD	6	1 (16.7)	16.7 (0.0, 46.5)	16.7	(-13.2, 46.5)

[A]: 95% confidence intervals for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% confidence intervals for response rate difference are calculated based on normal approximation using proc freq.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2 8.1 J

表 2.7.3.6-11. Analysis of BASDAI50 Response Rate by Visit in Period 1 (NRI) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	------Response Rate Diff (ABT-494 - PBO)----- Point Estimate	 (95% CI) [B]
Week 2					
Placebo	7	2 (28.6)	28.6 (0.0, 62.0)		
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)	4.8	(-45.7, 55.2)
Week 4					
Placebo	7	2 (28.6)	28.6 (0.0, 62.0)		
ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)	21.4	(-30.7, 73.6)
Week 8					
Placebo	7	2 (28.6)	28.6 (0.0, 62.0)		
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)	4.8	(-45.7, 55.2)
Week 12					
Placebo	7	2 (28.6)	28.6 (0.0, 62.0)		
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)	4.8	(-45.7, 55.2)
Week 14					
Placebo	7	2 (28.6)	28.6 (0.0, 62.0)		
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)	4.8	(-45.7, 55.2)

[A]: 95% confidence intervals for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% confidence intervals for response rate difference are calculated based on normal approximation using PROC FREQ.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2 6.1 J

表 2.7.3.6-12. Analysis of ASAS20 Response Rate by Visit in Period 1 (NRI) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]	------Response Rate Diff (ABT-494 - PBO)----- Point Estimate	 (95% CI) [B]
Week 2					
Placebo	7	1 (14.3)	14.3 (0.0, 40.2)		
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)	19.0	(-26.7, 64.8)
Week 4					
Placebo	7	1 (14.3)	14.3 (0.0, 40.2)		
ABT-494 15 mg QD	6	4 (66.7)	66.7 (28.9, 100.0)	52.4	(6.6, 98.1)
Week 8					
Placebo	7	1 (14.3)	14.3 (0.0, 40.2)		
ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)	35.7	(-12.0, 83.4)
Week 12					
Placebo	7	1 (14.3)	14.3 (0.0, 40.2)		
ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)	35.7	(-12.0, 83.4)
Week 14					
Placebo	7	1 (14.3)	14.3 (0.0, 40.2)		
ABT-494 15 mg QD	6	4 (66.7)	66.7 (28.9, 100.0)	52.4	(6.6, 98.1)

[A]: 95% confidence intervals for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.
[B]: 95% confidence intervals for response rate difference are calculated based on normal approximation using PROC FREQ.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2 14.1 J

表 2.7.3.6-13. Analysis of Change from Baseline in ASDAS(CRP) by Visit in Period 1 (MMRM) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI) [A]	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) LS Mean Diff	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) 95% CI [A]
Week 2						
Placebo	7	3.61	3.38	-0.17 (-1.04, 0.70)		
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	2.49	-0.67 (-1.60, 0.26)	-0.50	(-1.78, 0.78)
Week 4						
Placebo	7	3.61	3.23	-0.32 (-1.03, 0.39)		
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	2.08	-1.08 (-1.83, -0.32)	-0.76	(-1.80, 0.28)
Week 8						
Placebo	6	3.74	3.12	-0.53 (-1.39, 0.32)		
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	2.29	-0.87 (-1.78, 0.04)	-0.33	(-1.59, 0.92)
Week 12						
Placebo	6	3.74	3.24	-0.44 (-1.11, 0.22)		
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	2.22	-0.94 (-1.64, -0.24)	-0.50	(-1.46, 0.47)
Week 14						
Placebo	6	3.74	3.42	-0.24 (-0.99, 0.51)		
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	2.24	-0.92 (-1.70, -0.13)	-0.68	(-1.76, 0.41)

[A]: Within group least squares mean and 95% confidence interval, and between group least squares mean, 95% confidence interval are based on mixed effect model repeated measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction and screening hsCRP level as fixed factors and baseline value as covariate.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2 4.1 J

表 2.7.3.6-14. Analysis of Change from Baseline in MRI SPARCC Score of Spine by Visit in Period 1 (ANCOVA) (Full Analysis Set) M16-098

Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean(95% CI) [A]	Between Group Comparison (ABT-494 - PBO): LS Mean Diff	95% CI [A]
Week 14						
Placebo	6	11.67	11.42	2.03 (-3.99, 8.04)		
ABT-494 15 mg QD	6	6.25	1.42	-5.03 (-10.44, 0.38)	-7.05	(-15.11, 1.00)

[A]: Within group least squares mean and 95% confidence interval, and between group least squares mean, 95% confidence interval for each visit are based on ANCOVA model including treatment and screening hsCRP level as fixed factors and baseline value as covariate.
^ : Baseline includes MRI data up to 3 days post first dose of study drug and week 14 includes MRI data up to first dose of period 2 study drug.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2 5.1 J

表 2.7.3.6-15. Analysis of Change from Baseline in ASQoL by Visit in Period 1 (MMRM) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI) [A]	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) LS Mean Diff	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) 95% CI [A]
Week 4						
Placebo	7	8.57	7.71	-0.30 (-3.76, 3.16)		
ABT-494 15 mg QD	6	8.67	6.17	-2.47 (-6.04, 1.10)	-2.17	(-7.14, 2.80)
Week 8						
Placebo	6	8.33	7.50	-0.54 (-3.54, 2.46)		
ABT-494 15 mg QD	6	8.67	5.00	-3.64 (-6.50, -0.77)	-3.10	(-7.25, 1.05)
Week 14						
Placebo	6	8.33	7.17	-0.93 (-3.90, 2.04)		
ABT-494 15 mg QD	6	8.67	6.17	-2.47 (-5.34, 0.41)	-1.54	(-5.68, 2.60)

[A]: Within group least squares mean and 95% confidence interval, and between group least squares mean, 95% confidence interval are based on mixed effect model repeated measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction and screening hsCRP level as fixed factors and baseline value as covariate.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2__7.1_J

表 2.7.3.6-16. Analysis of Change from Baseline in BASFI by Visit in Period 1 (MMRM) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI) [A]	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) LS Mean Diff	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) 95% CI [A]
Week 2						
Placebo	7	3.61	3.64	0.22 (-1.17, 1.61)		
ABT-494 15 mg QD	6	3.68	2.88	-0.79 (-2.20, 0.61)	-1.01	(-2.99, 0.97)
Week 4						
Placebo	7	3.61	3.60	0.17 (-1.24, 1.59)		
ABT-494 15 mg QD	6	3.68	2.57	-1.11 (-2.55, 0.33)	-1.28	(-3.31, 0.74)
Week 8						
Placebo	6	3.48	3.73	0.43 (-1.05, 1.90)		
ABT-494 15 mg QD	6	3.68	2.18	-1.49 (-3.00, 0.01)	-1.92	(-4.03, 0.19)
Week 12						
Placebo	6	3.48	4.13	0.82 (-0.76, 2.40)		
ABT-494 15 mg QD	6	3.68	2.67	-1.01 (-2.65, 0.63)	-1.83	(-4.11, 0.45)
Week 14						
Placebo	6	3.48	3.78	0.45 (-1.03, 1.94)		
ABT-494 15 mg QD	6	3.68	2.50	-1.18 (-2.68, 0.32)	-1.63	(-3.74, 0.48)

[A]: Within group least squares mean and 95% confidence interval, and between group least squares mean, 95% confidence interval are based on mixed effect model repeated measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction and screening hsCRP level as fixed factors and baseline value as covariate.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2 9.1 J

表 2.7.3.6-17. Analysis of Change from Baseline in BASMI by Visit in Period 1 (ANCOVA) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean(95% CI) [A]	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) LS Mean Diff	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) 95% CI [A]
Week 14						
Placebo	6	4.09	4.26	0.44 (-0.10, 0.99)		
ABT-494 15 mg QD	6	5.30	4.55	-0.78 (-1.27, -0.28)	-1.22	(-1.98, -0.46)

[A]: Within group least squares mean and 95% confidence interval, and between group least squares mean, 95% confidence interval for each visit are based on ANCOVA model including treatment and screening hsCRP level as fixed factors and baseline value as covariate.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2 10.1 J

表 2.7.3.6-18. Analysis of Change from Baseline in MASES for Subjects with Baseline Enthesitis by Visit in Period 1 (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group Mean(95% CI) [A]	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) Mean Diff	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) 95% CI [A]
Week 4						
Placebo	5	3.40	2.20	-1.20 (-2.33, -0.07)		
ABT-494 15 mg QD	2	5.50	2.50	-3.00 (-4.78, -1.22)	-1.80	(-3.91, 0.31)
Week 8						
Placebo	4	3.50	2.50	-1.00 (-2.10, 0.10)		
ABT-494 15 mg QD	2	5.50	4.00	-1.50 (-3.05, 0.05)	-0.50	(-2.40, 1.40)
Week 14						
Placebo	4	3.50	2.50	-1.00 (-2.10, 0.10)		
ABT-494 15 mg QD	2	5.50	3.00	-2.50 (-4.05, -0.95)	-1.50	(-3.40, 0.40)

[A]: Within group mean and 95% confidence interval, and between group mean difference and 95% confidence interval are based on general linear model including treatment as an explanatory variable.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2__11.1_J

表 2.7.3.6-19. Analysis of Change from Baseline in WPAI Overall Work Impairment by Visit in Period 1 (ANCOVA) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean(95% CI) [A]	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) LS Mean Diff	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) 95% CI [A]
Week 14						
Placebo	5	56.34	36.73	-13.93 (-48.52, 20.66)		
ABT-494 15 mg QD	5	61.87	38.24	-21.28 (-52.17, 9.61)	-7.35	(-52.29, 37.59)

[A]: Within group least squares mean and 95% confidence interval, and between group least squares mean, 95% confidence interval for each visit are based on ANCOVA model including treatment and screening hsCRP level as fixed factors and baseline value as covariate.
^ : Includes subjects currently employed according to WPAI S0.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2 12.1 J

表 2.7.3.6-20. Analysis of Change from Baseline in ASAS HI by Visit in Period 1 (MMRM) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI) [A]	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) LS Mean Diff	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) 95% CI [A]
Week 2						
Placebo	7	6.00	4.86	-1.48 (-4.91, 1.96)		
ABT-494 15 mg QD	6	8.22	4.86	-2.74 (-6.25, 0.77)	-1.26	(-6.41, 3.89)
Week 4						
Placebo	7	6.00	5.57	-0.76 (-3.92, 2.39)		
ABT-494 15 mg QD	6	8.22	4.50	-3.09 (-6.26, 0.08)	-2.33	(-7.08, 2.43)
Week 8						
Placebo	6	5.83	5.33	-0.94 (-4.23, 2.35)		
ABT-494 15 mg QD	6	8.22	4.60	-2.99 (-6.32, 0.34)	-2.05	(-6.99, 2.89)
Week 14						
Placebo	6	5.83	5.17	-1.09 (-4.32, 2.14)		
ABT-494 15 mg QD	6	8.22	4.76	-2.83 (-6.03, 0.37)	-1.74	(-6.57, 3.09)

[A]: Within group least squares mean and 95% confidence interval, and between group least squares mean, 95% confidence interval are based on mixed effect model repeated measurement (MMRM) analysis with unstructured variance-covariance matrix, including treatment, visit, treatment-by-visit interaction and screening hsCRP level as fixed factors and baseline value as covariate.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2 13.1 J

表 2.7.3.6-21. Analysis of Change from Baseline in MRI SPARCC Score of SI Joints by Visit in Period 1 (ANCOVA) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Within Group LS Mean (95% CI) [A]	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) LS Mean Diff	Change from Baseline: Between Group Comparison (ABT-494 - PBO) 95% CI [A]
Week 14						
Placebo	6	1.17	1.75	0.75 (-0.71, 2.21)		
ABT-494 15 mg QD	6	0.67	0.50	-0.24 (-1.54, 1.06)	-0.99	(-2.93, 0.95)

[A]: Within group least squares mean and 95% confidence interval, and between group least squares mean, 95% confidence interval for each visit are based on ANCOVA model including treatment and screening hsCRP level as fixed factors and baseline value as covariate.
^ : Baseline includes MRI data up to 3 days post first dose of study drug and week 14 includes MRI data up to first dose of period 2 study drug.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2 15.1 J

表 2.7.3.6-22. Summary of ASAS40 Response Rate by Visit - Long Term (AO) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]
Week 2			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	7	0	0.0 (0.0, 0.0)
ABT-494 15 mg QD	6	1 (16.7)	16.7 (0.0, 46.5)
Week 4			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	7	0	0.0 (0.0, 0.0)
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)
Week 8			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	7	1 (14.3)	14.3 (0.0, 40.2)
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)
Week 12			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	0	0.0 (0.0, 0.0)
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)
Week 14			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	0	0.0 (0.0, 0.0)
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)
Week 16			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	0	0.0 (0.0, 0.0)
ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)
Week 20			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	1 (16.7)	16.7 (0.0, 46.5)
ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)

[A]: 95% confidence intervals for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

Program Source Code: [redacted]

Visit Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]
Week 24			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	1 (16.7)	16.7 (0.0, 46.5)
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)
Week 32			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	0	0.0 (0.0, 0.0)
ABT-494 15 mg QD	6	4 (66.7)	66.7 (28.9, 100.0)
Week 40			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	4	2 (50.0)	50.0 (1.0, 99.0)
ABT-494 15 mg QD	6	4 (66.7)	66.7 (28.9, 100.0)
Week 52			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	4	2 (50.0)	50.0 (1.0, 99.0)
ABT-494 15 mg QD	6	5 (83.3)	83.3 (53.5, 100.0)
Week 64			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	4	3 (75.0)	75.0 (32.6, 100.0)
ABT-494 15 mg QD	6	6 (100)	100.0 (100.0, 100.0)

[A]: 95% confidence intervals for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2　42.1 J

表 2.7.3.6-23. Summary of ASAS20 Response Rate by Visit - Long Term (AO) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]
Week 2			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	7	1 (14.3)	14.3 (0.0, 40.2)
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)
Week 4			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	7	1 (14.3)	14.3 (0.0, 40.2)
ABT-494 15 mg QD	6	4 (66.7)	66.7 (28.9, 100.0)
Week 8			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	7	2 (28.6)	28.6 (0.0, 62.0)
ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)
Week 12			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	1 (16.7)	16.7 (0.0, 46.5)
ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)
Week 14			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	1 (16.7)	16.7 (0.0, 46.5)
ABT-494 15 mg QD	6	4 (66.7)	66.7 (28.9, 100.0)
Week 16			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)
ABT-494 15 mg QD	6	5 (83.3)	83.3 (53.5, 100.0)
Week 20			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)
ABT-494 15 mg QD	6	4 (66.7)	66.7 (28.9, 100.0)

[A]: 95% confidence intervals for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

Program Source Code: [redacted]

Visit Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]
Week 24			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)
ABT-494 15 mg QD	6	4 (66.7)	66.7 (28.9, 100.0)
Week 32			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	4 (66.7)	66.7 (28.9, 100.0)
ABT-494 15 mg QD	6	5 (83.3)	83.3 (53.5, 100.0)
Week 40			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	4	4 (100)	100.0 (100.0, 100.0)
ABT-494 15 mg QD	6	6 (100)	100.0 (100.0, 100.0)
Week 52			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	4	4 (100)	100.0 (100.0, 100.0)
ABT-494 15 mg QD	6	5 (83.3)	83.3 (53.5, 100.0)
Week 64			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	4	4 (100)	100.0 (100.0, 100.0)
ABT-494 15 mg QD	6	6 (100)	100.0 (100.0, 100.0)

[A]: 95% confidence intervals for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2　42.12_J

表 2.7.3.6-24. Summary of BASDAI50 Response Rate by Visit - Long Term (AO) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]
Week 2			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	7	2 (28.6)	28.6 (0.0, 62.0)
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)
Week 4			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	7	2 (28.6)	28.6 (0.0, 62.0)
ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)
Week 8			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	7	2 (28.6)	28.6 (0.0, 62.0)
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)
Week 12			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)
Week 14			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)
ABT-494 15 mg QD	6	2 (33.3)	33.3 (0.0, 71.1)
Week 16			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)
ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)
Week 20			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)
ABT-494 15 mg QD	6	4 (66.7)	66.7 (28.9, 100.0)

[A]: 95% confidence intervals for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

Program Source Code: [redacted]

Visit Treatment	N	Responder n (%)	Response Rate (95% CI) [A]
Week 24			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)
ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)
Week 32			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	3 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)
ABT-494 15 mg QD	6	5 (83.3)	83.3 (53.5, 100.0)
Week 40			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	4	3 (75.0)	75.0 (32.6, 100.0)
ABT-494 15 mg QD	6	5 (83.3)	83.3 (53.5, 100.0)
Week 52			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	4	3 (75.0)	75.0 (32.6, 100.0)
ABT-494 15 mg QD	6	6 (100)	100.0 (100.0, 100.0)
Week 64			
Placebo/ABT-494 15 mg QD	4	3 (75.0)	75.0 (32.6, 100.0)
ABT-494 15 mg QD	6	5 (83.3)	83.3 (53.5, 100.0)

[A]: 95% confidence intervals for response rate are calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2　42.4 J

表 2.7.3.6-25. Summary of Change from Baseline in ASDAS(CRP) by Visit - Long Term (AO) (Full Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline: Mean	95% CI [A]	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Week 2											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	7	3.61	3.38	-0.23	(-0.70, 0.24)	0.508	-1.0	-0.76	-0.12	0.01	0.6
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	2.49	-0.86	(-1.59, -0.13)	0.694	-2.0	-1.28	-0.75	-0.20	-0.2
Week 4											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	7	3.61	3.23	-0.38	(-0.76, 0.00)	0.411	-0.9	-0.89	-0.36	0.01	0.1
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	2.08	-1.27	(-2.08, -0.45)	0.776	-2.1	-1.82	-1.54	-0.31	-0.3
Week 8											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	7	3.61	2.92	-0.69	(-1.06, -0.32)	0.405	-1.2	-1.08	-0.52	-0.41	-0.2
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	2.29	-1.06	(-1.72, -0.39)	0.632	-2.2	-1.40	-0.81	-0.63	-0.5
Week 12											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	3.74	3.24	-0.50	(-1.01, 0.00)	0.483	-1.0	-1.02	-0.45	-0.26	0.2
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	2.22	-1.13	(-1.88, -0.37)	0.720	-2.2	-1.43	-1.28	-0.37	-0.2
Week 14											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	3.74	3.42	-0.33	(-0.98, 0.33)	0.622	-0.9	-0.88	-0.41	-0.14	0.8
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	2.24	-1.11	(-1.79, -0.42)	0.651	-2.2	-1.34	-1.11	-0.58	-0.3
Week 16											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	3.74	2.23	-1.51	(-2.30, -0.72)	0.755	-2.5	-2.05	-1.48	-1.10	-0.4
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	2.06	-1.28	(-1.93, -0.64)	0.614	-2.2	-1.47	-1.38	-0.77	-0.5

[A]: 95% confidence intervals are calculated based on the T-distribution.

Program Source Code: [redacted]

Visit Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline Mean	95% CI [A]	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Week 20											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	3.74	2.13	-1.62	(-2.48, -0.76)	0.820	-2.7	-2.39	-1.63	-0.79	-0.6
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	2.07	-1.27	(-1.94, -0.61)	0.637	-2.2	-1.72	-1.30	-0.63	-0.5
Week 24											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	3.74	1.89	-1.86	(-2.55, -1.16)	0.663	-2.6	-2.39	-1.88	-1.65	-0.7
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	1.98	-1.37	(-1.98, -0.77)	0.574	-2.1	-1.76	-1.51	-0.74	-0.7
Week 32											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	6	3.74	1.87	-1.88	(-2.49, -1.27)	0.582	-2.5	-2.39	-1.92	-1.74	-0.8
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	1.59	-1.76	(-2.50, -1.01)	0.712	-2.8	-2.35	-1.63	-1.40	-0.8
Week 40											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	4	3.75	1.79	-1.96	(-2.43, -1.49)	0.296	-2.4	-2.16	-1.87	-1.77	-1.7
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	1.62	-1.73	(-2.44, -1.02)	0.674	-2.9	-1.87	-1.76	-1.15	-1.0
Week 52											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	4	3.75	1.34	-2.41	(-2.93, -1.89)	0.327	-2.7	-2.66	-2.48	-2.15	-2.0
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	1.53	-1.82	(-2.43, -1.20)	0.586	-2.8	-2.10	-1.80	-1.23	-1.2
Week 64											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	4	3.75	1.58	-2.18	(-2.78, -1.57)	0.382	-2.7	-2.46	-2.10	-1.90	-1.8
ABT-494 15 mg QD	6	3.35	1.38	-1.97	(-2.40, -1.53)	0.417	-2.4	-2.41	-1.93	-1.83	-1.3

[A]: 95% confidence intervals are calculated based on the T-distribution.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.2　42.2 J

表 2.7.3.6-26. Summary of Primary and Ranked Secondary Endpoint Results (Full Analysis Set) M16-098

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (ABT-494 - PBO) Point Estimate (95% CI)	Nominal P-Value	Mutiplicity Adjusted Results [B]
ASAS 40 Response Rate at Week 14					
Placebo	94	25.5 (16.7 , 34.3)			
ABT-494 15 mg QD	93	51.6 (41.5 , 61.8)	26.1 (12.6 , 39.5)	<0.001*	Significant
ASDAS(CRP) Change from Baseline at Week 14					
Placebo	84	-0.54 (-0.71, -0.37)			
ABT-494 15 mg QD	84	-1.45 (-1.62, -1.28)	-0.91 (-1.14, -0.68)	<0.001*	Significant
SPARCC Score - Spine$ Change from Baseline at Week 14					
Placebo	60	-0.22 (-2.01, 1.57)			
ABT-494 15 mg QD	68	-6.93 (-8.58, -5.28)	-6.71 (-9.01, -4.41)	<0.001*	Significant
BASDAI 50 Response Rate at Week 14#					
Placebo	94	23.4 (14.8 , 32.0)			
ABT-494 15 mg QD	93	45.2 (35.0 , 55.3)	21.8 (8.5 , 35.0)	0.002*	Significant
AS QoL Change from Baseline at Week 14#					
Placebo	88	-2.67 (-3.58, -1.75)			
ABT-494 15 mg QD	88	-4.20 (-5.12, -3.29)	-1.54 (-2.78, -0.30)	0.016*	Not significant
ASAS Partial Remission (PR) Response Rate at Week 14#					
Placebo	94	1.1 (0.0 , 3.1)			
ABT-494 15 mg QD	93	19.4 (11.3 , 27.4)	18.3 (10.0 , 26.6)	<0.001*	Significant

[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for continuous endpoints are based on MMRM model.
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the sequential multiple testing procedure with the group of endpoints denoted with # tested using the Hochberg procedure as one node in the sequence. The testing procedure controls type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
: Variables in the Hochberg procedure.
$: Baseline includes MRI data up to 3 days post first dose of study drug and week 14 includes MRI data up to first dose of period 2 study drug.
* : Statistically significant at 0.05 level.

Program Source Code: [redacted]

Endpoint [A] Treatment	N	Within Group Point Estimate (95% CI)	Between Group Difference (ABT-494 - PBO) Point Estimate (95% CI)	Nominal P-Value	Mutiplicity Adjusted Results [B]
BASFI Change from Baseline at Week 14#					
Placebo	86	-1.30 (-1.74, -0.86)			
ABT-494 15 mg QD	86	-2.29 (-2.73, -1.85)	-1.00 (-1.60, -0.39)	0.001*	Significant
BASMI Change from Baseline at Week 14#					
Placebo	89	-0.14 (-0.29, 0.01)			
ABT-494 15 mg QD	89	-0.37 (-0.52, -0.21)	-0.22 (-0.43, -0.02)	0.030*	Not significant
MASES (for Subjects with Baseline Enthesitis) Change from Baseline at Week 14#					
Placebo	51	-1.41 (-2.02, -0.80)			
ABT-494 15 mg QD	50	-2.25 (-2.86, -1.64)	-0.84 (-1.68, -0.00)	0.049*	Not significant
WPAI Overall Work Impairment^ Change from Baseline at Week 14#					
Placebo	53	-12.60 (-19.04, -6.15)			
ABT-494 15 mg QD	55	-18.11 (-24.73, -11.50)	-5.52 (-13.82, 2.78)	0.190	Not significant
ASAS HI Change from Baseline at Week 14					
Placebo	88	-1.38 (-2.11, -0.65)			
ABT-494 15 mg QD	88	-2.75 (-3.48, -2.02)	-1.37 (-2.37, -0.37)	0.007*	Not significant

[A]: Results for binary endpoints are based on non-responder imputation. Results for continuous endpoints are based on MMRM model.
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the sequential multiple testing procedure with the group of endpoints denoted with # tested using the Hochberg procedure as one node in the sequence. The testing procedure controls type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
: Variables in the Hochberg procedure.
^ : Includes subjects currently employed according to WPAI S0.
* : Statistically significant at 0.05 level.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　1.1

表 2.7.3.6-27. Summary of Change from Baseline in MASES for Subjects with Baseline Enthesitis by Visit - Long Term (AO) (Full Analysis Set) M16-098

Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline Mean	95% CI [A]	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Week 4											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	54	3.65	2.44	-1.20	(-1.88, -0.53)	2.468	-9.0	-2.00	-1.00	0.00	5.0
ABT-494 15 mg QD	54	3.91	2.20	-1.70	(-2.31, -1.10)	2.229	-9.0	-2.00	-1.00	0.00	4.0
Week 8											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	53	3.58	1.94	-1.64	(-2.42, -0.86)	2.829	-9.0	-3.00	-1.00	0.00	7.0
ABT-494 15 mg QD	51	3.86	1.78	-2.08	(-2.73, -1.42)	2.331	-8.0	-3.00	-2.00	-1.00	4.0
Week 14											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	52	3.71	2.27	-1.44	(-2.14, -0.74)	2.524	-7.0	-2.00	-1.00	0.00	7.0
ABT-494 15 mg QD	51	3.90	1.41	-2.49	(-3.14, -1.84)	2.310	-8.0	-4.00	-2.00	-1.00	2.0
Week 24											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	52	3.71	1.40	-2.31	(-2.86, -1.76)	1.976	-8.0	-3.50	-2.00	-1.00	1.0
ABT-494 15 mg QD	51	3.86	1.29	-2.57	(-3.33, -1.80)	2.722	-13.0	-4.00	-2.00	-1.00	3.0
Week 52											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	47	3.53	0.96	-2.57	(-3.46, -1.69)	3.013	-12.0	-4.00	-2.00	-1.00	6.0
ABT-494 15 mg QD	44	3.89	0.86	-3.02	(-3.82, -2.23)	2.610	-13.0	-5.00	-2.00	-1.00	1.0

[A]: 95% confidence intervals are calculated based on the T-distribution.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2 42.9

表 2.7.3.6-28. Summary of Change from Baseline in BASMI by Visit - Long Term (AO) (Full Analysis Set) M16-098

Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline Mean	95% CI [A]	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Week 14											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	92	3.54	3.35	-0.19	(-0.32, -0.06)	0.623	-2.0	-0.44	-0.10	0.14	1.4
ABT-494 15 mg QD	92	3.67	3.26	-0.42	(-0.57, -0.26)	0.752	-2.5	-0.65	-0.31	-0.01	1.5
Week 24											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	90	3.56	3.09	-0.47	(-0.62, -0.32)	0.698	-2.1	-0.83	-0.45	-0.15	2.0
ABT-494 15 mg QD	89	3.72	3.05	-0.67	(-0.84, -0.51)	0.782	-2.9	-1.07	-0.51	-0.22	1.4
Week 32											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	87	3.56	3.03	-0.53	(-0.67, -0.38)	0.696	-2.3	-0.95	-0.47	-0.04	1.1
ABT-494 15 mg QD	84	3.79	3.05	-0.74	(-0.92, -0.56)	0.830	-2.4	-1.27	-0.58	-0.23	1.1
Week 40											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	84	3.58	3.01	-0.57	(-0.73, -0.40)	0.757	-3.3	-0.96	-0.44	-0.13	1.6
ABT-494 15 mg QD	81	3.76	2.89	-0.87	(-1.06, -0.68)	0.877	-3.4	-1.43	-0.87	-0.36	2.1
Week 52											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	84	3.57	2.90	-0.67	(-0.84, -0.50)	0.793	-2.9	-1.07	-0.64	-0.13	1.5
ABT-494 15 mg QD	82	3.78	2.97	-0.81	(-1.00, -0.62)	0.866	-3.5	-1.45	-0.74	-0.25	2.1
Week 64											
Placebo/ABT-494 15 mg QD	83	3.54	2.86	-0.68	(-0.86, -0.50)	0.831	-3.5	-1.13	-0.62	-0.24	1.3
ABT-494 15 mg QD	80	3.75	2.91	-0.84	(-1.07, -0.62)	0.999	-3.2	-1.60	-0.75	-0.22	1.5

[A]: 95% confidence intervals are calculated based on the T-distribution.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.2　42.8

表 2.7.3.6-29. Analysis of ASAS40 Response Rate by Visit - Double Blind Period (NRI-MI) (Full Analysis Set) M19-944 Study 1

Time Point / Treatment	N	Responder n^ (%)	Responder [95% CI]$	Missing Due to COVID-19 n	Missing Due to Other n	Responder Rate Difference Compared to Placebo# Diff (%)	Responder Rate Difference Compared to Placebo# [95% CI]	Responder Rate Difference Compared to Placebo# P-Value
Week 1								
Placebo	209	8 (3.8)	[1.2, 6.4]	0	5			
Upadacitinib 15 mg QD	211	13 (6.2)	[2.9, 9.4]	0	3	2.3	[-1.8, 6.5]	0.2698
Week 2								
Placebo	209	15 (7.2)	[3.7, 10.7]	1	5			
Upadacitinib 15 mg QD	211	26 (12.3)	[7.9, 16.8]	2	2	5.1	[-0.5, 10.8]	0.0742
Week 4								
Placebo	209	26 (12.4)	[8.0, 16.9]	0	0			
Upadacitinib 15 mg QD	211	46 (21.8)	[16.2, 27.4]	0	3	9.4	[2.2, 16.5]	0.0102*
Week 8								
Placebo	209	27 (12.9)	[8.4, 17.5]	0	5			
Upadacitinib 15 mg QD	211	72 (34.0)	[27.6, 40.4]	1	2	21.1	[13.3, 28.9]	<0.0001***

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.
^ n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).
$ Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated rate and CIs.
# Treatment difference, associated confidence interval and p-value for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval and p-value.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value <= 0.001.

Program Source Code: [redacted]

Time Point / Treatment	N	Responder: n^ (%)	Responder: [95% CI]$	Missing Due to COVID-19: n	Missing Due to Other: n	Responder Rate Difference Compared to Placebo#: Diff (%)	Responder Rate Difference Compared to Placebo#: [95% CI]	Responder Rate Difference Compared to Placebo#: P-Value
Week 12								
Placebo	209	32 (15.3)	[10.4, 20.2]	0	4			
Upadacitinib 15 mg QD	211	86 (40.8)	[34.1, 47.4]	0	1	25.5	[17.2, 33.7]	<0.0001***
Week 14								
Placebo	209	38 (18.2)	[13.0, 23.4]	0	1			
Upadacitinib 15 mg QD	211	94 (44.5)	[37.8, 51.3]	0	0	26.4	[17.9, 34.9]	<0.0001***

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.
^ n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).
$ Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated rate and CIs.
# Treatment difference, associated confidence interval and p-value for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval and p-value.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value <= 0.001.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　2.1.1

表 2.7.3.6-30. Analysis of ASDAS(CRP) Inactive Disease (ASDAS Score < 1.3) Rate by Visit - Double Blind Period (NRI-MI) (Full Analysis Set) M19-944 Study 1

Time Point / Treatment	N	Responder n^ (%)	Responder [95% CI]$	Missing Due to COVID-19 n	Missing Due to Other n	Responder Rate Difference Compared to Placebo# Diff (%)	Responder Rate Difference Compared to Placebo# [95% CI]	Responder Rate Difference Compared to Placebo# P-Value
Week 1								
Placebo	209	1 (0.5)	[0.0, 1.4]	0	6			
Upadacitinib 15 mg QD	211	3 (1.4)	[0.0, 3.0]	1	8	0.9	[-0.9, 2.8]	0.3149
Week 2								
Placebo	209	2 (1.0)	[0.0, 2.3]	1	7			
Upadacitinib 15 mg QD	211	6 (2.8)	[0.6, 5.1]	2	3	1.9	[-0.7, 4.5]	0.1546
Week 4								
Placebo	209	2 (1.0)	[0.0, 2.3]	1	5			
Upadacitinib 15 mg QD	211	13 (6.2)	[2.9, 9.4]	0	7	5.2	[1.7, 8.7]	0.0035**
Week 8								
Placebo	209	4 (1.9)	[0.1, 3.8]	1	7			
Upadacitinib 15 mg QD	211	16 (7.6)	[4.0, 11.2]	1	4	5.7	[1.7, 9.7]	0.0053**

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.
^ n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).
$ Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated rate and CIs.
# Treatment difference, associated confidence interval and p-value for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval and p-value.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value <= 0.001.

Program Source Code: [redacted]

Time Point / Treatment	N	Responder: n^ (%)	Responder: [95% CI]$	Missing Due to COVID-19: n	Missing Due to Other: n	Responder Rate Difference Compared to Placebo#: Diff (%)	Responder Rate Difference Compared to Placebo#: [95% CI]	Responder Rate Difference Compared to Placebo#: P-Value
Week 12								
Placebo	209	2 (1.1)	[0.0, 2.5]	3	8			
Upadacitinib 15 mg QD	211	26 (12.3)	[7.9, 16.8]	1	2	11.3	[6.6, 15.9]	<0.0001***
Week 14								
Placebo	209	4 (1.9)	[0.1, 3.8]	2	5			
Upadacitinib 15 mg QD	211	27 (12.8)	[8.3, 17.3]	0	4	10.9	[6.0, 15.8]	<0.0001***

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.
^ n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).
$ Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated rate and CIs.
# Treatment difference, associated confidence interval and p-value for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval and p-value.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value <= 0.001.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　7.1

表 2.7.3.6-31. Analysis of ASDAS(CRP) Low Disease Activity (ASDAS Score < 2.1) Rate by Visit - Double Blind Period (NRI-MI) (Full Analysis Set) M19-944 Study 1

Time Point / Treatment	N	Responder n^ (%)	Responder [95% CI]$	Missing Due to COVID-19 n	Missing Due to Other n	Responder Rate Difference Compared to Placebo# Diff (%)	Responder Rate Difference Compared to Placebo# [95% CI]	Responder Rate Difference Compared to Placebo# P-Value
Week 1								
Placebo	209	11 (5.3)	[2.2, 8.3]	0	6			
Upadacitinib 15 mg QD	211	16 (7.6)	[4.0, 11.2]	1	8	2.3	[-2.3, 7.0]	0.3241
Week 2								
Placebo	209	10 (4.8)	[1.9, 7.7]	1	7			
Upadacitinib 15 mg QD	211	40 (19.1)	[13.7, 24.4]	2	3	14.3	[8.3, 20.3]	<0.0001***
Week 4								
Placebo	209	16 (7.7)	[4.1, 11.3]	1	5			
Upadacitinib 15 mg QD	211	46 (21.8)	[16.2, 27.4]	0	7	14.2	[7.6, 20.7]	<0.0001***
Week 8								
Placebo	209	16 (7.8)	[4.1, 11.4]	1	7			
Upadacitinib 15 mg QD	211	71 (33.7)	[27.3, 40.1]	1	4	26.0	[18.7, 33.3]	<0.0001***

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.
^ n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).
$ Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated rate and CIs.
# Treatment difference, associated confidence interval and p-value for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval and p-value.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value <= 0.001.

Program Source Code: [redacted]

Time Point Treatment	N	------ Responder ----- n^ (%)	 [95% CI]$	Missing Due to COVID-19 n	 Other n	Responder Rate Difference -------- Compared to Placebo# ------- Diff (%)	 [95% CI]	 P-Value
Week 12								
Placebo	209	21 (10.1)	[6.0, 14.2]	3	8			
Upadacitinib 15 mg QD	211	88 (41.7)	[35.1, 48.4]	1	2	31.6	[23.9, 39.3]	<0.0001***
Week 14								
Placebo	209	21 (10.1)	[6.0, 14.2]	2	5			
Upadacitinib 15 mg QD	211	93 (44.1)	[37.4, 50.8]	0	4	34.0	[26.2, 41.8]	<0.0001***

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.
^ n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).
$ Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated rate and CIs.
# Treatment difference, associated confidence interval and p-value for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval and p-value.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value <= 0.001.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　10.1

表 2.7.3.6-32. Analysis of Patient's Assessment of Total Back Pain (NRS Score 0-10) Mean Change by Visit - Double Blind Period (AO-MMRM) (Full Analysis Set) M19-944 Study 1

								MMRM Results $				
Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19		Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference -------- UPA - PBO --------		
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	N^	Mean Estimates	[95% CI]	Mean Estimates	[95% CI]	P-value
Week 1												
Placebo	204	7.38	6.69	-0.68	1.442	0	209	-0.70	(-0.89, -0.50)			
Upadacitinib 15 mg QD	208	7.47	6.26	-1.21	1.612	0	211	-1.19	(-1.38, -0.99)	-0.49	(-0.77, -0.21)	0.0006***
Week 2												
Placebo	203	7.41	6.40	-1.01	1.671	1	209	-1.01	(-1.25, -0.78)			
Upadacitinib 15 mg QD	207	7.47	5.67	-1.80	1.959	2	211	-1.76	(-2.00, -1.53)	-0.75	(-1.08, -0.42)	<0.0001***
Week 4												
Placebo	208	7.38	6.04	-1.34	1.984	0	209	-1.36	(-1.63, -1.09)			
Upadacitinib 15 mg QD	208	7.47	5.39	-2.07	2.196	0	211	-2.06	(-2.32, -1.79)	-0.70	(-1.08, -0.32)	0.0003***
Week 8												
Placebo	201	7.40	6.04	-1.35	2.032	1	209	-1.35	(-1.65, -1.06)			
Upadacitinib 15 mg QD	207	7.45	5.02	-2.43	2.472	1	211	-2.40	(-2.69, -2.11)	-1.05	(-1.46, -0.64)	<0.0001***

$ Mixed Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis includes treatment, visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors and baseline value as covariate. Stratification factor hsCRP level (<= ULN vs. > ULN) are also included in the model. Data up to 14 week are included in the model.
^ Number of unique subjects contributing to MMRM model estimates: subjects with at least one available change from baseline value and no missing data for the factors and covariates in the model. The MMRM N is not visit-specific and is displayed for model estimates for all visits.
* P-value <=0.05; **P-value <=0.01; ***P-value <=0.001.

program source code: [redacted]

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19		MMRM Results $ Within Group Change from Baseline		MMRM Results $ Between Groups Difference -------- UPA - PBO --------		
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	N^	Mean Estimates	[95% CI]	Mean Estimates	[95% CI]	P-value
Week 12												
Placebo	200	7.39	6.00	-1.39	1.936	0	209	-1.40	(-1.69, -1.11)			
Upadacitinib 15 mg QD	207	7.44	4.49	-2.95	2.445	0	211	-2.91	(-3.20, -2.63)	-1.51	(-1.92, -1.11)	<0.0001***
Week 14												
Placebo	203	7.41	5.93	-1.49	2.028	0	209	-1.47	(-1.77, -1.16)			
Upadacitinib 15 mg QD	206	7.45	4.40	-3.04	2.571	0	211	-3.00	(-3.30, -2.70)	-1.53	(-1.96, -1.11)	<0.0001***

$ Mixed Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis includes treatment, visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors and baseline value as covariate. Stratification factor hsCRP level (<= ULN vs. > ULN) are also included in the model. Data up to 14 week are included in the model.
^ Number of unique subjects contributing to MMRM model estimates: subjects with at least one available change from baseline value and no missing data for the factors and covariates in the model. The MMRM N is not visit-specific and is displayed for model estimates for all visits.
* P-value <=0.05; **P-value <=0.01; ***P-value <=0.001.

program source code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　8.1

表 2.7.3.6-33. Analysis of Patient's Assessment of Nocturnal Back Pain (NRS Score 0-10) Mean Change by Visit - Double Blind Period (AO-MMRM) (Full Analysis Set) M19-944 Study 1

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	MMRM Results $				
							Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference -------- UPA - PBO --------		
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	N^	Mean Estimates	[95% CI]	Mean Estimates	[95% CI]	P-value
Week 1												
Placebo	197	7.14	6.22	-0.91	1.708	0	208	-0.92	(-1.16, -0.69)			
Upadacitinib 15 mg QD	200	7.14	5.97	-1.17	1.826	0	211	-1.19	(-1.42, -0.96)	-0.27	(-0.60, 0.06)	0.1083
Week 2												
Placebo	200	7.22	6.02	-1.21	1.814	1	208	-1.19	(-1.44, -0.94)			
Upadacitinib 15 mg QD	206	7.18	5.41	-1.77	1.986	2	211	-1.74	(-1.98, -1.49)	-0.54	(-0.90, -0.19)	0.0026**
Week 4												
Placebo	207	7.17	5.88	-1.29	2.006	0	208	-1.28	(-1.56, -1.01)			
Upadacitinib 15 mg QD	207	7.17	5.00	-2.16	2.280	0	211	-2.17	(-2.45, -1.90)	-0.89	(-1.28, -0.50)	<0.0001***
Week 8												
Placebo	200	7.17	5.80	-1.37	2.153	1	208	-1.36	(-1.66, -1.06)			
Upadacitinib 15 mg QD	206	7.14	4.47	-2.67	2.524	1	211	-2.67	(-2.97, -2.37)	-1.31	(-1.73, -0.88)	<0.0001***

$ Mixed Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis includes treatment, visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors and baseline value as covariate. Stratification factor hsCRP level (<= ULN vs. > ULN) are also included in the model. Data up to 14 week are included in the model.
^ Number of unique subjects contributing to MMRM model estimates: subjects with at least one available change from baseline value and no missing data for the factors and covariates in the model. The MMRM N is not visit-specific and is displayed for model estimates for all visits.
* P-value <=0.05; **P-value <=0.01; ***P-value <=0.001.

program source code: [redacted]

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	MMRM Results $				
							Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference -------- UPA - PBO --------		
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	N^	Mean Estimates	[95% CI]	Mean Estimates	[95% CI]	P-value
Week 12												
Placebo	200	7.17	5.79	-1.38	2.095	0	208	-1.40	(-1.71, -1.09)			
Upadacitinib 15 mg QD	207	7.11	4.06	-3.05	2.592	0	211	-3.03	(-3.34, -2.73)	-1.63	(-2.06, -1.19)	<0.0001***
Week 14												
Placebo	202	7.20	5.63	-1.56	2.169	0	208	-1.52	(-1.84, -1.20)			
Upadacitinib 15 mg QD	206	7.10	3.88	-3.22	2.702	0	211	-3.21	(-3.52, -2.89)	-1.69	(-2.14, -1.24)	<0.0001***

$ Mixed Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis includes treatment, visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors and baseline value as covariate. Stratification factor hsCRP level (<= ULN vs. > ULN) are also included in the model. Data up to 14 week are included in the model.
^ Number of unique subjects contributing to MMRM model estimates: subjects with at least one available change from baseline value and no missing data for the factors and covariates in the model. The MMRM N is not visit-specific and is displayed for model estimates for all visits.
* P-value <=0.05; **P-value <=0.01; ***P-value <=0.001.

program source code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　9.1

表 2.7.3.6-34. Analysis of MASES Mean Change by Visit for Subjects With Baseline Enthesitis - Double Blind Period (AO-MMRM) (Full Analysis Set) M19-944 Study 1

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	MMRM Results $ Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference -------- UPA - PBO --------		
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	N^	Mean Estimates	[95% CI]	Mean Estimates	[95% CI]	P-value
Week 4												
Placebo	160	4.2	3.2	-1.0	2.34	1	162	-1.1	(-1.5, -0.8)			
Upadacitinib 15 mg QD	148	4.9	3.1	-1.8	2.45	0	148	-1.6	(-2.0, -1.3)	-0.5	(-0.9, 0.0)	0.0601
Week 8												
Placebo	157	4.1	3.2	-0.9	2.59	1	162	-1.1	(-1.5, -0.8)			
Upadacitinib 15 mg QD	144	4.9	2.5	-2.4	2.56	1	148	-2.3	(-2.6, -1.9)	-1.2	(-1.7, -0.6)	<0.0001***
Week 14												
Placebo	159	4.2	3.2	-1.0	2.48	1	162	-1.1	(-1.5, -0.8)			
Upadacitinib 15 mg QD	143	4.9	2.1	-2.8	2.89	0	148	-2.6	(-3.0, -2.2)	-1.5	(-2.0, -0.9)	<0.0001***

$ Mixed Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis includes treatment, visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors and baseline value as covariate. Stratification factor hsCRP level (<= ULN vs. > ULN) are also included in the model. Data up to 14 week are included in the model.
^ Number of unique subjects contributing to MMRM model estimates: subjects with at least one available change from baseline value and no missing data for the factors and covariates in the model. The MMRM N is not visit-specific and is displayed for model estimates for all visits.
* P-value <=0.05; **P-value <=0.01; ***P-value <=0.001.

program source code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2 16.1

表 2.7.3.6-35. Analysis of BASMI Mean Change at Week 14 (AO-ANCOVA) (Full Analysis Set) M19-944 Study 1

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	Change from Baseline $			
							--- Within Group ---	Between Group Comparison (UPA - PBO)		
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	LS Mean (95% CI)	LS Mean Diff	95% CI	P-value
Week 14										
Placebo	201	3.88	3.72	-0.16	0.746	2	-0.16 (-0.26, -0.06)			
Upadacitinib 15 mg QD	205	3.91	3.42	-0.48	0.742	0	-0.48 (-0.58, -0.38)	-0.32	(-0.46, -0.18)	<0.0001***

$ Within group least squares mean and 95% confidence interval, and between group least squares mean, 95% confidence interval and nominal p-value for each visit are based on ANCOVA model including treatment and screening hsCRP level as fixed factors and baseline value as covariate.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.2　15.1

表 2.7.3.6-36. Demographic Characteristics (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
Sex - n (%)			
Female	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
Male	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)
Ethnicity - n (%)			
HISPANIC OR LATINO	0	0	0
NOT HISPANIC OR LATINO	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Race - n (%)			
WHITE	0	0	0
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0
ASIAN	6 (100)	6 (100)	12 (100)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	0	0	0
MULTIPLE	0	0	0
Age (years)			
n	6	6	12
Mean (SD)	50.5 (14.98)	54.3 (18.32)	52.4 (16.08)
Median	50.5	55.5	52.0
Min, Max	28, 69	28, 76	28, 76

Note: Percentages calculated on non-missing values. Weight by sex percentages based on the number of female or male subjects.
Nicotine/Alcohol percentages calculated on non-unknown values, a subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco, a subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
Age (years) - n (%)			
< 40	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
>= 40 to < 65	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)
>= 65	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
Weight (kg)			
n	6	6	12
Mean (SD)	57.5 (14.58)	66.3 (23.69)	61.9 (19.31)
Median	55.8	66.7	60.8
Min, Max	42, 77	38, 99	38, 99
Weight (kg) - n (%)			
< 60	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
>= 60 to < 80	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (33.3)
>= 80	0	2 (33.3)	2 (16.7)
Weight (kg) by Sex			
Female			
n	3	2	5
Mean (SD)	53.1 (14.62)	40.9 (3.82)	48.2 (12.45)
Median	48.2	40.9	43.6
Min, Max	42, 70	38, 44	38, 70

Note: Percentages calculated on non-missing values. Weight by sex percentages based on the number of female or male subjects.
Nicotine/Alcohol percentages calculated on non-unknown values, a subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco, a subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
Female - n (%)			
< 60	2 (66.7)	2 (100)	4 (80.0)
>= 60 to < 80	1 (33.3)	0	1 (20.0)
>= 80	0	0	0
Male			
n	3	4	7
Mean (SD)	61.9 (16.10)	79.0 (16.94)	71.6 (17.69)
Median	63.4	79.5	75.3
Min, Max	45, 77	58, 99	45, 99
Male - n (%)			
< 60	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (28.6)
>= 60 to < 80	2 (66.7)	1 (25.0)	3 (42.9)
>= 80	0	2 (50.0)	2 (28.6)
Height (cm)			
n	6	6	12
Mean (SD)	157.1 (10.18)	164.1 (12.89)	160.6 (11.66)
Median	157.7	165.9	162.4
Min, Max	142, 168	147, 180	142, 180

Note: Percentages calculated on non-missing values. Weight by sex percentages based on the number of female or male subjects.
Nicotine/Alcohol percentages calculated on non-unknown values, a subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco, a subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	6	6	12
Mean (SD)	23.379 (5.7598)	23.924 (5.6154)	23.651 (5.4308)
Median	23.450	24.026	23.450
Min, Max	15.98, 30.48	16.53, 32.79	15.98, 32.79
Body Mass Index (kg/m^2) - n (%)			
< 25	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)
>= 25	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
Region - n (%)			
North America	0	0	0
South/Central America	0	0	0
Western Europe	0	0	0
Eastern Europe	0	0	0
Asia	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Other	0	0	0

Note: Percentages calculated on non-missing values. Weight by sex percentages based on the number of female or male subjects.
Nicotine/Alcohol percentages calculated on non-unknown values, a subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco, a subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
Tobacco - n (%)			
CURRENT	4 (66.7)	1 (16.7)	5 (41.7)
FORMER	0	3 (50.0)	3 (25.0)
NEVER	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
UNKNOWN	0	0	0
Alcohol - n (%)			
CURRENT	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
FORMER	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
NEVER	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
UNKNOWN	0	0	0

Note: Percentages calculated on non-missing values. Weight by sex percentages based on the number of female or male subjects.
Nicotine/Alcohol percentages calculated on non-unknown values, a subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco, a subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.1__3_J

表 2.7.3.6-37. Baseline Disease Characteristics (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
Duration (Years) since AS Diagnosis			
n	6	6	12
Mean (SD)	4.531 (2.6206)	4.315 (3.1508)	4.423 (2.7653)
Median	5.180	3.733	4.575
Min, Max	0.52, 7.58	0.44, 9.36	0.44, 9.36
Duration (Years) since AS Symptoms			
n	6	6	12
Mean (SD)	10.080 (4.7635)	17.205 (15.4684)	13.642 (11.5290)
Median	11.864	13.354	11.864
Min, Max	0.78, 13.29	3.42, 46.44	0.78, 46.44
Duration since AS Diagnosis Categories - n (%)			
< 5	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)
>= 5 to < 10	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
>= 10	0	0	0
Duration since AS Symptoms Categories - n (%)			
< 5	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
>= 5 to < 10	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
>= 10	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
BASDAI (Score 0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	7.03 (1.005)	6.53 (1.264)	6.78 (1.120)
Median	7.15	6.25	6.80
Min, Max	5.8, 8.7	4.8, 8.0	4.8, 8.7
Fatigue/Tiredness (BASDAI Question 1 NRS Score 0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	6.67 (1.366)	6.83 (1.941)	6.75 (1.603)
Median	6.50	7.50	7.00
Min, Max	5.0, 9.0	3.0, 8.0	3.0, 9.0
Patient's Assessment of Back Pain (BASDAI Question 2 NRS Score 0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	7.17 (1.169)	7.17 (1.169)	7.17 (1.115)
Median	7.00	7.50	7.00
Min, Max	6.0, 9.0	5.0, 8.0	5.0, 9.0
Peripheral Pain/Swelling (BASDAI Question 3 NRS Score 0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	7.50 (1.378)	5.33 (3.204)	6.42 (2.610)
Median	7.50	5.50	6.50
Min, Max	6.0, 9.0	0.0, 9.0	0.0, 9.0
Tenderness of Any Areas to Touch or Pressure (BASDAI Question 4 NRS Score 0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	7.17 (1.169)	5.83 (1.329)	6.50 (1.382)
Median	7.00	5.00	6.50
Min, Max	6.0, 9.0	5.0, 8.0	5.0, 9.0

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
Severity of Morning Stiffness (BASDAI Question 5 NRS Score 0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	7.83 (1.169)	7.33 (2.066)	7.58 (1.621)
Median	7.50	8.00	8.00
Min, Max	7.0, 10.0	4.0, 10.0	4.0, 10.0
Duration of Morning Stiffness (BASDAI Question 6 NRS Score 0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	5.50 (2.429)	7.67 (3.011)	6.58 (2.843)
Median	6.50	9.00	7.00
Min, Max	2.0, 8.0	3.0, 10.0	2.0, 10.0
Inflammation (Mean of Items 5 and 6 of BASDAI NRS Scores 0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	6.67 (1.602)	7.50 (1.844)	7.08 (1.703)
Median	7.00	7.50	7.00
Min, Max	4.5, 8.5	5.5, 10.0	4.5, 10.0
Function - Represented by the BASFI (0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	6.27 (1.060)	5.77 (3.087)	6.02 (2.216)
Median	6.20	6.20	6.20
Min, Max	4.9, 7.9	1.3, 8.8	1.3, 8.8
Patient Global Assessment of Disease Activity (NRS Score 0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	7.33 (1.211)	7.33 (1.751)	7.33 (1.435)
Median	7.50	8.00	8.00
Min, Max	6.0, 9.0	4.0, 9.0	4.0, 9.0

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
Patient's Assessment of Total Back Pain (NRS Score 0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	7.17 (0.983)	7.00 (1.549)	7.08 (1.240)
Median	7.50	7.50	7.50
Min, Max	6.0, 8.0	4.0, 8.0	4.0, 8.0
Patient's Assessment of Nocturnal Back Pain (NRS Score 0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	6.83 (1.169)	7.33 (1.633)	7.08 (1.379)
Median	7.00	7.00	7.00
Min, Max	5.0, 8.0	5.0, 10.0	5.0, 10.0
Patient's Global Assessment of Pain (NRS Score 0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	7.33 (1.366)	7.17 (1.169)	7.25 (1.215)
Median	7.00	7.50	7.00
Min, Max	6.0, 9.0	5.0, 8.0	5.0, 9.0
ASDAS(CRP)			
n	6	6	12
Mean (SD)	3.70 (0.929)	3.49 (0.578)	3.59 (0.746)
Median	3.62	3.48	3.55
Min, Max	2.6, 5.1	2.6, 4.4	2.6, 5.1
ASDAS(CRP) Categories - n (%)			
> 3.5	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)
<= 3.5	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
Physician's Global Assessment of Disease Activity (NRS Score 0-10)			
n	6	6	12
Mean (SD)	6.67 (2.582)	6.33 (2.338)	6.50 (2.355)
Median	7.50	7.00	7.00
Min, Max	3.0, 9.0	3.0, 9.0	3.0, 9.0
BASMI			
n	6	6	12
Mean (SD)	4.39 (1.621)	3.93 (1.665)	4.16 (1.586)
Median	4.97	3.54	3.94
Min, Max	2.3, 5.9	2.1, 7.0	2.1, 7.0
MASES for Subjects with Baseline Enthesitis (MASES > 0)			
n	5	5	10
Mean (SD)	4.4 (4.98)	4.4 (0.55)	4.4 (3.34)
Median	1.0	4.0	4.0
Min, Max	1, 12	4, 5	1, 12
Presence of Enthesitis (MASES > 0) - n (%)			
Yes	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)
No	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
Tender Joint Count (TJC68)			
n	6	6	12
Mean (SD)	8.7 (10.39)	3.5 (4.28)	6.1 (8.04)
Median	4.5	2.0	3.0
Min, Max	0, 25	0, 11	0, 25

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
Swollen Joint Count (SJC66)			
n	6	6	12
Mean (SD)	5.0 (6.54)	1.2 (1.33)	3.1 (4.93)
Median	3.0	1.0	1.5
Min, Max	0, 17	0, 3	0, 17
HLA-B27 - n (%)			
POSITIVE	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
NEGATIVE	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)
High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) (mg/L) at Screening			
n	6	6	12
Mean (SD)	9.20 (13.708)	6.03 (11.085)	7.62 (12.000)
Median	4.75	0.75	1.10
Min, Max	0.2, 35.9	0.5, 28.3	0.2, 35.9
Screening hsCRP Levels - n (%) $			
> ULN	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
<= ULN	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)
> 5 mg/L	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
<= 5 mg/L	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)
High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) in mg/L			
n	6	6	12
Mean (SD)	16.23 (31.040)	4.66 (3.827)	10.44 (21.933)
Median	2.98	4.54	4.18
Min, Max	0.2, 78.9	0.4, 9.6	0.2, 78.9

$ ULN = 2.87 mg/L.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) (mm/hr)			
n	6	6	12
Mean (SD)	25.5 (36.57)	22.3 (3.01)	23.9 (24.79)
Median	14.5	22.5	19.0
Min, Max	2, 99	18, 26	2, 99
Number of Different NSAIDs Discontinued Prior to Baseline - n (%)			
0	0	0	0
1	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
2	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
3	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
>= 4	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
Number of Different Baseline NSAIDs (Started Prior to Baseline and Ongoing at Baseline) - n (%)			
0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
1	4 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)
2	1 (16.7)	0	1 (8.3)
3	0	0	0
NSAID Score at Baseline			
n	6	6	12
Mean (SD)	59.031 (52.7549)	20.361 (28.2501)	39.696 (45.1179)
Median	53.448	7.635	22.906
Min, Max	0.00, 132.76	0.00, 71.26	0.00, 132.76
Proportion of Prior bDMARD Use - n (%)			
ONE TNF INHIBITOR	4 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)
ONE IL-17 INHIBITOR	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
OTHER	1 (16.7)	0	1 (8.3)
No Prior Use	0	0	0

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
Discontinuation Reason of Prior bDMARD(s) - n (%)			
Intolerance (without Lack of Efficacy and Regardless of Other Reasons)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
Lack of Efficacy (without Intolerance and Regardless of Other Reasons)	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)
Lack of Efficacy to TNF Only	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)
Lack of Efficacy to IL-17 Only	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
csDMARDs Use at Baseline - n (%)			
Yes	4 (66.7)	1 (16.7)	5 (41.7)
No	2 (33.3)	5 (83.3)	7 (58.3)
Oral Corticosteroids Use at Baseline - n (%)			
Yes	0	1 (16.7)	1 (8.3)
No	6 (100)	5 (83.3)	11 (91.7)
Opioid Use at Baseline - n (%)			
Yes	0	0	0
No	6 (100)	6 (100)	12 (100)

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
MRI SPARCC Score (Spine)			
n	6	6	12
Mean (SD)	4.92 (12.043)	5.42 (8.139)	5.17 (9.803)
Median	0.00	2.75	0.00
Min, Max	0.0, 29.5	0.0, 21.0	0.0, 29.5
MRI SPARCC Score (SI Joints)			
n	6	6	12
Mean (SD)	7.50 (8.666)	1.75 (2.716)	4.63 (6.820)
Median	6.00	0.75	0.75
Min, Max	0.0, 20.0	0.0, 7.0	0.0, 20.0
AS QoL			
n	6	6	12
Mean (SD)	8.3 (3.20)	9.7 (1.97)	9.0 (2.63)
Median	9.0	9.5	9.0
Min, Max	2, 11	7, 13	2, 13
ASAS HI			
n	6	6	12
Mean (SD)	7.20 (3.385)	7.32 (1.500)	7.26 (2.497)
Median	7.00	7.97	7.97
Min, Max	3.2, 11.0	5.0, 9.0	3.2, 11.0

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
FACIT-F			
n	6	6	12
Mean (SD)	34.2 (8.04)	29.0 (7.40)	31.6 (7.84)
Median	33.5	27.5	32.0
Min, Max	21, 43	19, 39	19, 43
WPAI-S0 Employment - n (%)			
Yes	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)
No	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
WPAI-S1 Absenteeism (0-100)*			
n	3	4	7
Mean (SD)	0.00 (0.000)	4.58 (6.166)	2.62 (4.999)
Median	0.00	2.63	0.00
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 13.0	0.0, 13.0
WPAI-S2 Presenteeism (0-100)*			
n	3	4	7
Mean (SD)	43.33 (25.166)	45.00 (26.458)	44.29 (23.705)
Median	40.00	40.00	40.00
Min, Max	20.0, 70.0	20.0, 80.0	20.0, 80.0
WPAI-S3 Overall Work Impairment (0-100)*			
n	3	4	7
Mean (SD)	43.33 (25.166)	46.89 (27.497)	45.37 (24.347)
Median	40.00	43.26	40.00
Min, Max	20.0, 70.0	20.0, 81.1	20.0, 81.1

* Including subjects currently employed according to WPAI S0.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
WPAI-S4 Activity Impairment (0-100)			
n	6	6	12
Mean (SD)	65.00 (13.784)	55.00 (16.432)	60.00 (15.374)
Median	65.00	50.00	55.00
Min, Max	50.0, 80.0	40.0, 80.0	40.0, 80.0
WPAI-S5 Missed Work - n (%) *			
Yes	0	2 (50.0)	2 (28.6)
No	3 (100)	2 (50.0)	5 (71.4)
EQ-5D-5L INDX			
n	6	6	12
Mean (SD)	0.72 (0.152)	0.61 (0.176)	0.67 (0.166)
Median	0.77	0.54	0.72
Min, Max	0.4, 0.8	0.5, 0.9	0.4, 0.9
EQ-5D-5L VAS			
n	6	6	12
Mean (SD)	50.8 (24.09)	37.5 (25.12)	44.2 (24.48)
Median	57.5	34.0	42.0
Min, Max	10, 81	10, 82	10, 82
SF-36 Bodily Pain Scale			
n	6	6	12
Mean (SD)	40.56 (6.859)	33.77 (3.774)	37.17 (6.358)
Median	40.43	32.56	38.21
Min, Max	30.5, 51.5	30.5, 38.2	30.5, 51.5

* Including subjects currently employed according to WPAI S0.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
SF-36 General Health Score			
n	6	6	12
Mean (SD)	41.06 (5.704)	35.99 (4.614)	38.52 (5.611)
Median	40.35	34.40	37.97
Min, Max	33.2, 48.4	30.8, 42.7	30.8, 48.4
SF 6D Health Utility Index Score			
n	6	6	12
Mean (SD)	0.62 (0.057)	0.59 (0.073)	0.61 (0.065)
Median	0.63	0.59	0.62
Min, Max	0.5, 0.7	0.5, 0.7	0.5, 0.7
SF-36 Mental Component Summary			
n	6	6	12
Mean (SD)	50.44 (12.756)	46.12 (14.221)	48.28 (13.076)
Median	52.89	48.44	52.65
Min, Max	29.6, 64.2	29.9, 65.0	29.6, 65.0
SF-36 Mental Health Score			
n	6	6	12
Mean (SD)	49.56 (9.175)	44.76 (12.780)	47.16 (10.899)
Median	50.87	43.02	49.56
Min, Max	35.2, 58.7	27.3, 61.3	27.3, 61.3
SF-36 Physical Component Summary			
n	6	6	12
Mean (SD)	35.58 (9.420)	33.99 (4.499)	34.78 (7.087)
Median	38.34	34.10	35.54
Min, Max	17.4, 42.8	29.0, 41.0	17.4, 42.8

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
SF-36 Physical Functioning Scale			
n	6	6	12
Mean (SD)	35.85 (7.719)	37.13 (5.763)	36.49 (6.529)
Median	36.49	36.49	36.49
Min, Max	25.0, 46.1	28.8, 46.1	25.0, 46.1
SF-36 Role Emotional Scale			
n	6	6	12
Mean (SD)	46.30 (13.288)	44.56 (12.965)	45.43 (12.550)
Median	52.69	45.72	52.69
Min, Max	24.8, 56.2	28.3, 56.2	24.8, 56.2
SF-36 Role Physical Scale			
n	6	6	12
Mean (SD)	38.82 (12.495)	39.19 (3.757)	39.00 (8.799)
Median	40.31	39.19	39.19
Min, Max	21.2, 52.7	32.5, 43.7	21.2, 52.7
SF-36 Social Functioning Scale			
n	6	6	12
Mean (SD)	41.46 (9.730)	42.30 (10.026)	41.88 (9.430)
Median	44.81	42.30	42.30
Min, Max	27.3, 52.3	27.3, 57.3	27.3, 57.3
SF-36 Vitality scale			
n	6	6	12
Mean (SD)	45.17 (11.389)	37.25 (10.697)	41.21 (11.317)
Median	42.20	37.74	40.72
Min, Max	31.8, 58.5	25.9, 49.6	25.9, 58.5

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
PED: Preferred Route of Medicine - n (%)			
By mouth	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)
SQ Injection	0	1 (16.7)	1 (8.3)
No preference	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (33.3)
PED: How Strong is the Preference - n (%) #			
Very strong	2 (66.7)	1 (20.0)	3 (37.5)
Fairly strong	0	1 (20.0)	1 (12.5)
Not very strong	1 (33.3)	3 (60.0)	4 (50.0)
PED: Main Reason for Preference - n (%) #			
Inconvenience of daily pill administration	0	0	0
Difficulty in swallowing pills	0	0	0
Fear of injections	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (25.0)
Fear of pain with an injection	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (25.0)
Other	1 (33.3)	3 (60.0)	4 (50.0)
PED: Number of Most Bothersome Symptom - n (%)			
0	0	0	0
1	0	0	0
2	0	0	0
3	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)
>= 4	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)

Not summarized for subjects who have no preference or missing for Route of Medicine.

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
PED: Most Bothersome Symptoms by Decreasing Frequency - n (%)			
Neck Pain or Lower Back Pain	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (75.0)
Back Pain at Night or Not Able to Sleep Properly at Night	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)
Not Able to Walk Properly	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
Discomfort while Doing Everyday Tasks	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
Stiffness in Back	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
Tiredness or Fatigue	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
Swelling of Fingers or Toes	2 (33.3)	0	2 (16.7)
Difficulty with Work or School Activities	1 (16.7)	0	1 (8.3)
Other	1 (16.7)	0	1 (8.3)
PED: Back Pain at Night - n (%)			
Yes	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
No	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)
PED: Difficulty with Work or School - n (%)			
Yes	1 (16.7)	0	1 (8.3)
No	5 (83.3)	6 (100)	11 (91.7)
PED: Discomfort Doing Everyday Tasks - n (%)			
Yes	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
No	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)
PED: Lower Back Pain - n (%)			
Yes	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
No	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
PED: Neck Pain - n (%)			
Yes	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
No	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
PED: Not Able to Sleep Properly at Night - n (%)			
Yes	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
No	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (75.0)
PED: Not Able to Walk Properly - n (%)			
Yes	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
No	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)
PED: Stiffness in Back - n (%)			
Yes	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
No	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)
PED: Swelling of Fingers or Toes - n (%)			
Yes	2 (33.3)	0	2 (16.7)
No	4 (66.7)	6 (100)	10 (83.3)

Program Source Code: [redacted]

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
PED: Tiredness or Fatigue - n (%)			
Yes	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
No	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (75.0)
PED: Other - n (%)			
Yes	1 (16.7)	0	1 (8.3)
No	5 (83.3)	6 (100)	11 (91.7)

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.1　4 J

表 2.7.3.6-38. Number of Different Prior NSAIDs Per Subject (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

Number of Prior Medications@	Placebo (N=6) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n (%)	Total (N=12) n (%)
0	0	0	0
1	0	0	0
2	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
3	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
4	0	0	0
5	1 (16.7)	0	1 (8.3)
>=6	0	0	0
At least one medication	6 (100)	6 (100)	12 (100)

Note: This table includes all medications administered prior to the treatment period. Thus all medications with a start date prior to the first study drug dose are included.
@ Based on the WHO 202103 generic name.

program source code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.1__6.1.1.1_J

表 2.7.3.6-39. Number of Different Prior Conventional Synthetic DMARDs Per Subject (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

Number of Prior Medications@	Placebo (N=6) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n (%)	Total (N=12) n (%)
0	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (41.7)
1	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)
2	1 (16.7)	0	1 (8.3)
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
>=6	0	0	0
At least one medication	5 (83.3)	2 (33.3)	7 (58.3)

Note: This table includes all medications administered prior to the treatment period. Thus all medications with a start date prior to the first study drug dose are included.
@ Based on the WHO 202103 generic name.

program source code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.1__6.1.2.1_J

表 2.7.3.6-40. Number of Different Prior bDMARDs Per Subject (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

Number of Prior Medications@	Placebo (N=6) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n (%)	Total (N=12) n (%)
0	0	0	0
1	5 (83.3)	6 (100)	11 (91.7)
2	1 (16.7)	0	1 (8.3)
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
>=6	0	0	0
At least one medication	6 (100)	6 (100)	12 (100)
At least one TNF inhibitor	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)
At least one IL-17 inhibitor	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
Exposed to TNFi therapy only (without exposure to IL17i)	4 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)
Exposed to IL17i therapy only (without exposure to TNFi)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)

Note: This table includes all medications administered prior to the treatment period. Thus all medications with a start date prior to the first study drug dose are included.
@ Based on the WHO 202103 generic name.

program source code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.1　6.1.4.1 J

表 2.7.3.6-41. Number of Different Prior Oral Corticosteroids Per Subject (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

Number of Prior Medications@	Placebo (N=6) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n (%)	Total (N=12) n (%)
0	6 (100)	5 (83.3)	11 (91.7)
1	0	1 (16.7)	1 (8.3)
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
>=6	0	0	0
At least one medication	0	1 (16.7)	1 (8.3)

Note: This table includes all medications administered prior to the treatment period. Thus all medications with a start date prior to the first study drug dose are included.
@ Based on the WHO 202103 generic name.

program source code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.1__6.1.5.1_J

表 2.7.3.6-42. Reasons for Study Drug Discontinuation - Double Blind Period (up to Week 14) (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

Discontinuation due to	Placebo (N=6) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n (%)	Total (N=12) n (%)
All Reasons$	0	0	0
ADVERSE EVENT	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0	0	0
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0
LACK OF EFFICACY	0	0	0
COVID-19 INFECTION	0	0	0
COVID-19 LOGISTICAL RESTRICTIONS	0	0	0
OTHER	0	0	0
Primary Reason	0	0	0
ADVERSE EVENT	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0	0	0
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0
LACK OF EFFICACY	0	0	0
COVID-19 INFECTION	0	0	0
COVID-19 LOGISTICAL RESTRICTIONS	0	0	0
OTHER	0	0	0

$ Subjects who discontinued study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.1 2.2.1 J

表 2.7.3.6-43. Reasons for Study Drug Discontinuation - Open Label Period (up to Week 104) (Subjects Who Entered Open Label Period on Study Drug, Japanese Population) M19-944 Study 1

Discontinuation due to	Placebo to Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n (%)	Total (N=12) n (%)
All Reasons$	1 (16.7)	0	1 (8.3)
ADVERSE EVENT	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0	0	0
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0
LACK OF EFFICACY	1 (16.7)	0	1 (8.3)
COVID-19 INFECTION	0	0	0
COVID-19 LOGISTICAL RESTRICTIONS	0	0	0
OTHER	0	0	0
Primary Reason	1 (16.7)	0	1 (8.3)
ADVERSE EVENT	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0	0	0
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0
LACK OF EFFICACY	1 (16.7)	0	1 (8.3)
COVID-19 INFECTION	0	0	0
COVID-19 LOGISTICAL RESTRICTIONS	0	0	0
OTHER	0	0	0

$ Subjects who discontinued study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.1　2.2.2_J

表 2.7.3.6-44. Analysis of ASAS Partial Remission Rate by Visit - Double Blind Period (NRI-MI) (Full Analysis Set, Japanese population) M19-944 Study 1

Time Point / Treatment	N	Responder n^ (%)	Responder [95% CI]$	Missing Due to COVID-19 n	Missing Due to Other n	Responder Rate Difference Compared to Placebo# Diff (%)	Responder Rate Difference Compared to Placebo# [95% CI]
Week 1							
Placebo	6	0		0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	0		0	0	0.0	
Week 2							
Placebo	6	0		0	1		
Upadacitinib 15 mg QD	6	0		0	0	0.0	
Week 4							
Placebo	6	0		0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	0		0	0	0.0	
Week 8							
Placebo	6	0		0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	0		0	0	0.0	

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.
^ n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).
$ Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated rate and CIs.
# Treatment difference, associated confidence interval for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval.

Program Source Code: [redacted]

Time Point Treatment	N	------ Responder ----- n^ (%)	[95% CI]$	Missing Due to COVID-19 n	 Other n	Responder Rate Difference -------- Compared to Placebo# ------- Diff (%)	 [95% CI]
Week 12							
Placebo	6	0		0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	0		0	0	0.0	
Week 14							
Placebo	6	1 (16.7)	[0.0, 46.5]	0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	0		0	0	-19.6	[-51.0, 11.8]

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.
^ n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).
$ Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated rate and CIs.
# Treatment difference, associated confidence interval for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.2　12.1 J

表 2.7.3.6-45. Analysis of BASDAI50 Response Rate by Visit - Double Blind Period (NRI-MI) (Full Analysis Set, Japanese population) M19-944 Study 1

Time Point / Treatment	N	Responder n^ (%)	Responder [95% CI]$	Missing Due to COVID-19 n	Missing Due to Other n	Responder Rate Difference Compared to Placebo# Diff (%)	Responder Rate Difference Compared to Placebo# [95% CI]
Week 1							
Placebo	6	0		0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	0		0	0	0.0	
Week 2							
Placebo	6	0		0	1		
Upadacitinib 15 mg QD	6	0		0	0	0.0	
Week 4							
Placebo	6	0		0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	0		0	0	0.0	
Week 8							
Placebo	6	1 (16.7)	[0.0, 46.5]	0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	0		0	0	-19.6	[-51.0, 11.8]

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.
^ n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).
$ Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated rate and CIs.
# Treatment difference, associated confidence interval for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval.

Program Source Code: [redacted]

Time Point Treatment	N	------ Responder ----- n^ (%)	 [95% CI]$	Missing Due to COVID-19 n	 Other n	Responder Rate Difference -------- Compared to Placebo# ------- Diff (%)	 [95% CI]
Week 12							
Placebo	6	1 (16.7)	[0.0, 46.5]	0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	2 (33.3)	[0.0, 71.1]	0	0	9.8	[-32.8, 52.4]
Week 14							
Placebo	6	1 (16.7)	[0.0, 46.5]	0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	2 (33.3)	[0.0, 71.1]	0	0	9.8	[-32.8, 52.4]

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.
^ n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).
$ Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated rate and CIs.
# Treatment difference, associated confidence interval for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.2　5.1 J

表 2.7.3.6-46. Analysis of ASAS20 Response Rate by Visit - Double Blind Period (NRI-MI) (Full Analysis Set, Japanese population) M19-944 Study 1

Time Point / Treatment	N	Responder n^ (%)	Responder [95% CI]$	Missing Due to COVID-19 n	Missing Due to Other n	Responder Rate Difference Compared to Placebo# Diff (%)	Responder Rate Difference Compared to Placebo# [95% CI]
Week 1							
Placebo	6	1 (16.7)	[0.0, 46.5]	0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	0		0	0	-19.6	[-51.0, 11.8]
Week 2							
Placebo	6	2 (33.3)	[0.0, 71.1]	0	1		
Upadacitinib 15 mg QD	6	1 (16.7)	[0.0, 46.5]	0	0	-18.6	[-64.3, 27.1]
Week 4							
Placebo	6	1 (16.7)	[0.0, 46.5]	0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	1 (16.7)	[0.0, 46.5]	0	0	1.0	[-41.4, 43.4]
Week 8							
Placebo	6	2 (33.3)	[0.0, 71.1]	0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	3 (50.0)	[10.0, 90.0]	0	0	16.7	[-39.1, 72.5]

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.
^ n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).
$ Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated rate and CIs.
# Treatment difference, associated confidence interval for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval.

Program Source Code: [redacted]

Time Point Treatment	N	------ Responder ----- n^ (%)	 [95% CI]$	Missing Due to COVID-19 n	 Other n	Responder Rate Difference -------- Compared to Placebo# ------- Diff (%)	 [95% CI]
Week 12							
Placebo	6	2 (33.3)	[0.0, 71.1]	0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	3 (50.0)	[10.0, 90.0]	0	0	16.7	[-39.1, 72.5]
Week 14							
Placebo	6	2 (33.3)	[0.0, 71.1]	0	0		
Upadacitinib 15 mg QD	6	3 (50.0)	[10.0, 90.0]	0	0	16.7	[-39.1, 72.5]

Note: NRI-MI is non-responder imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19.
^ n is calculated by N and MI-aggregated response rate (%).
$ Construction of CIs for response rate is based on MI inference. The response rate and SE are estimated within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the response rate and SE estimates from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated rate and CIs.
# Treatment difference, associated confidence interval for test of difference between upadacitinib group and placebo group is constructed based on the MI inference. Risk difference and SE is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and screening hsCRP level status as stratification factor within each imputed 'complete' dataset, then Rubin's rule is used to combine the results from 30 imputed 'complete' datasets to get aggregated treatment difference, associated confidence interval.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.2　6.1 J

表 2.7.3.6-47. Analysis of ASDAS(CRP) Mean Change by Visit - Double Blind Period (AO-MMRM) (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	MMRM Results $				
								Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference -------- UPA - PBO --------	
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	N^	Mean Estimates	[95% CI]	Mean Estimates	[95% CI]
Week 1											
Placebo	6	3.70	3.38	-0.32	0.256	0	6	-0.27	(-0.75, 0.21)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	3.49	3.10	-0.39	0.641	0	6	-0.44	(-0.92, 0.04)	-0.17	(-0.86, 0.51)
Week 2											
Placebo	5	3.91	3.54	-0.38	0.303	0	6	-0.27	(-0.85, 0.32)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	3.49	3.14	-0.35	0.758	0	6	-0.40	(-0.98, 0.18)	-0.14	(-0.96, 0.69)
Week 4											
Placebo	6	3.70	3.41	-0.29	0.473	0	6	-0.25	(-0.81, 0.32)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	3.49	2.90	-0.59	0.628	0	6	-0.63	(-1.20, -0.07)	-0.39	(-1.20, 0.42)
Week 8											
Placebo	6	3.70	3.31	-0.39	0.601	0	6	-0.34	(-1.09, 0.41)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	3.49	2.78	-0.70	0.858	0	6	-0.75	(-1.50, -0.00)	-0.41	(-1.48, 0.65)

$ Mixed Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis includes treatment, visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors and baseline value as covariate. Stratification factor hsCRP level (<= ULN vs. > ULN) are also included in the model. Data up to 14 week are included in the model.

^ Number of unique subjects contributing to MMRM model estimates: subjects with at least one available change from baseline value and no missing data for the factors and covariates in the model. The MMRM N is not visit-specific and is displayed for model estimates for all visits.

program source code: [redacted]

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	MMRM Results $				
								Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference -------- UPA - PBO --------	
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	N^	Mean Estimates	[95% CI]	Mean Estimates	[95% CI]
Week 12											
Placebo	6	3.70	3.15	-0.55	0.760	0	6	-0.50	(-1.35, 0.35)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	3.49	2.69	-0.80	0.965	0	6	-0.85	(-1.70, -0.00)	-0.35	(-1.55, 0.86)
Week 14											
Placebo	6	3.70	3.21	-0.49	0.670	0	6	-0.44	(-1.30, 0.41)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	3.49	2.92	-0.57	1.056	0	6	-0.62	(-1.47, 0.24)	-0.17	(-1.38, 1.04)

$ Mixed Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis includes treatment, visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors and baseline value as covariate. Stratification factor hsCRP level (<= ULN vs. > ULN) are also included in the model. Data up to 14 week are included in the model.
^ Number of unique subjects contributing to MMRM model estimates: subjects with at least one available change from baseline value and no missing data for the factors and covariates in the model. The MMRM N is not visit-specific and is displayed for model estimates for all visits.

program source code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.2　3.1 J

表 2.7.3.6-48. Analysis of MRI SPARCC Score of Spine Mean Change at Week 14 (AO-ANCOVA) (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	Change from Baseline $		
							--- Within Group ---	Between Group Comparison (UPA - PBO)	
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	LS Mean (95% CI)	LS Mean Diff	95% CI
Week 14									
Placebo	6	4.92	2.83	-2.08	5.103	0	-2.18 (-3.85, -0.51)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	5.42	2.58	-2.83	3.109	0	-2.74 (-4.41, -1.07)	-0.56	(-2.92, 1.80)

$ Within group least squares mean and 95% confidence interval, and between group least squares mean, 95% confidence interval for each visit are based on ANCOVA model including treatment as fixed factors and baseline value as covariate.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.2　4.1 J

表 2.7.3.6-49. Analysis of ASQoL Mean Change by Visit - Double Blind Period (AO-MMRM) (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

Visit / Treatment	N_OBS	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	Within Group Change from Baseline SD	Missing Due to COVID -19 n	MMRM Results $ N^	Within Group Change from Baseline Mean Estimates	Within Group Change from Baseline [95% CI]	Between Groups Difference UPA - PBO Mean Estimates	Between Groups Difference UPA - PBO [95% CI]
Week 1											
Placebo	6	8.33	8.67	0.33	2.733	0	6	0.05	(-2.46, 2.56)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	9.67	8.67	-1.00	3.225	0	6	-0.71	(-3.22, 1.80)	-0.76	(-4.39, 2.87)
Week 4											
Placebo	6	8.33	7.50	-0.83	2.229	0	6	-1.12	(-3.04, 0.80)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	9.67	7.50	-2.17	1.602	0	6	-1.88	(-3.80, 0.04)	-0.76	(-3.59, 2.07)
Week 8											
Placebo	6	8.33	7.17	-1.17	2.483	0	6	-1.45	(-4.10, 1.19)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	9.67	6.67	-3.00	1.897	0	6	-2.71	(-5.36, -0.07)	-1.26	(-5.07, 2.55)
Week 14											
Placebo	6	8.33	8.17	-0.17	2.994	0	6	-0.45	(-3.34, 2.43)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	9.67	6.50	-3.17	2.137	0	6	-2.88	(-5.77, 0.01)	-2.43	(-6.57, 1.72)

$ Mixed Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis includes treatment, visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors and baseline value as covariate. Stratification factor hsCRP level (<= ULN vs. > ULN) are also included in the model. Data up to 14 week are included in the model.
^ Number of unique subjects contributing to MMRM model estimates: subjects with at least one available change from baseline value and no missing data for the factors and covariates in the model. The MMRM N is not visit-specific and is displayed for model estimates for all visits.

program source code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.2　13.1 J

表 2.7.3.6-50. Analysis of BASFI Mean Change by Visit - Double Blind Period (AO-MMRM) (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	MMRM Results $				
								Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference -------- UPA - PBO --------	
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	N^	Mean Estimates	[95% CI]	Mean Estimates	[95% CI]
Week 1											
Placebo	6	6.27	5.60	-0.67	0.993	0	6	-0.46	(-1.58, 0.66)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	5.77	6.25	0.48	1.499	0	6	0.28	(-0.84, 1.40)	0.74	(-0.86, 2.34)
Week 2											
Placebo	5	6.24	4.82	-1.42	0.550	0	6	-0.99	(-1.88, -0.09)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	5.77	5.80	0.03	1.665	0	6	-0.17	(-1.02, 0.67)	0.82	(-0.44, 2.07)
Week 4											
Placebo	6	6.27	5.47	-0.80	1.336	0	6	-0.59	(-1.94, 0.75)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	5.77	5.63	-0.13	1.412	0	6	-0.34	(-1.68, 1.00)	0.26	(-1.65, 2.17)
Week 8											
Placebo	6	6.27	5.07	-1.20	1.916	0	6	-0.99	(-2.96, 0.97)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	5.77	5.60	-0.17	2.229	0	6	-0.37	(-2.34, 1.59)	0.62	(-2.16, 3.41)

$ Mixed Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis includes treatment, visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors and baseline value as covariate. Stratification factor hsCRP level (<= ULN vs. > ULN) are also included in the model. Data up to 14 week are included in the model.
^ Number of unique subjects contributing to MMRM model estimates: subjects with at least one available change from baseline value and no missing data for the factors and covariates in the model. The MMRM N is not visit-specific and is displayed for model estimates for all visits.

program source code: [redacted]

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	MMRM Results $				
								Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference -------- UPA - PBO --------	
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	N^	Mean Estimates	[95% CI]	Mean Estimates	[95% CI]
Week 12											
Placebo	6	6.27	5.37	-0.90	2.366	0	6	-0.69	(-3.10, 1.71)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	5.77	5.13	-0.63	2.940	0	6	-0.84	(-3.25, 1.57)	-0.14	(-3.55, 3.27)
Week 14											
Placebo	6	6.27	5.42	-0.85	2.381	0	6	-0.64	(-3.22, 1.93)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	5.77	4.85	-0.92	2.832	0	6	-1.12	(-3.69, 1.45)	-0.48	(-4.12, 3.16)

$ Mixed Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis includes treatment, visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors and baseline value as covariate. Stratification factor hsCRP level (<= ULN vs. > ULN) are also included in the model. Data up to 14 week are included in the model.
^ Number of unique subjects contributing to MMRM model estimates: subjects with at least one available change from baseline value and no missing data for the factors and covariates in the model. The MMRM N is not visit-specific and is displayed for model estimates for all visits.

program source code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.2　11.1 J

表 2.7.3.6-51. Analysis of BASMI Mean Change at Week 14 (AO-ANCOVA) (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	Change from Baseline $		
							--- Within Group ---	Between Group Comparison (UPA - PBO)	
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	LS Mean (95% CI)	LS Mean Diff	95% CI
Week 14									
Placebo	5	4.82	4.45	-0.37	0.451	0	-0.42 (-1.15, 0.31)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	3.93	3.29	-0.63	0.805	0	-0.59 (-1.26, 0.07)	-0.17	(-1.18, 0.84)

$ Within group least squares mean and 95% confidence interval, and between group least squares mean, 95% confidence interval for each visit are based on ANCOVA model including treatment as fixed factors and baseline value as covariate.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.2 15.1 J

表 2.7.3.6-52. Analysis of MASES Mean Change by Visit for Subjects With Baseline Enthesitis - Double Blind Period (AO-MMRM) (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	MMRM Results $				
								Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference -------- UPA - PBO --------	
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	N^	Mean Estimates	[95% CI]	Mean Estimates	[95% CI]
Week 4											
Placebo	5	4.4	4.4	0.0	0.71	0	5	-0.0	(-1.1, 1.1)		
Upadacitinib 15 mg QD	5	4.4	4.0	-0.4	1.14	0	5	-0.4	(-1.5, 0.7)	-0.4	(-2.0, 1.2)
Week 8											
Placebo	5	4.4	6.6	2.2	3.35	0	5	2.2	(-0.7, 5.0)		
Upadacitinib 15 mg QD	5	4.4	3.0	-1.4	2.07	0	5	-1.4	(-4.2, 1.5)	-3.6	(-7.6, 0.4)
Week 14											
Placebo	5	4.4	5.8	1.4	3.65	0	5	1.4	(-1.4, 4.2)		
Upadacitinib 15 mg QD	5	4.4	3.4	-1.0	1.58	0	5	-1.0	(-3.8, 1.8)	-2.4	(-6.3, 1.5)

$ Mixed Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis includes treatment, visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors and baseline value as covariate. Stratification factor hsCRP level (<= ULN vs. > ULN) are also included in the model. Data up to 14 week are included in the model.
^ Number of unique subjects contributing to MMRM model estimates: subjects with at least one available change from baseline value and no missing data for the factors and covariates in the model. The MMRM N is not visit-specific and is displayed for model estimates for all visits.

program source code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.2 16.1 J

表 2.7.3.6-53. Analysis of ASAS HI Mean Change by Visit - Double Blind Period (AO-MMRM) (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	MMRM Results $				
								Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference -------- UPA - PBO --------	
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	N^	Mean Estimates	[95% CI]	Mean Estimates	[95% CI]
Week 1											
Placebo	6	7.20	8.06	0.86	1.528	0	6	1.04	(-0.35, 2.44)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	7.32	7.53	0.21	1.541	0	6	0.03	(-1.37, 1.43)	-1.01	(-3.00, 0.97)
Week 2											
Placebo	5	7.04	6.60	-0.44	1.692	0	6	-0.10	(-1.88, 1.68)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	7.32	7.82	0.50	1.225	0	6	0.32	(-1.43, 2.07)	0.42	(-2.08, 2.92)
Week 4											
Placebo	6	7.20	6.33	-0.86	1.528	0	6	-0.68	(-2.51, 1.14)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	7.32	7.47	0.14	1.622	0	6	-0.04	(-1.86, 1.79)	0.65	(-1.94, 3.24)
Week 8											
Placebo	6	7.20	6.00	-1.20	2.244	0	6	-1.02	(-2.70, 0.66)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	7.32	7.32	0.00	1.673	0	6	-0.18	(-1.86, 1.50)	0.84	(-1.55, 3.23)

$ Mixed Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis includes treatment, visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors and baseline value as covariate. Stratification factor hsCRP level (<= ULN vs. > ULN) are also included in the model. Data up to 14 week are included in the model.
^ Number of unique subjects contributing to MMRM model estimates: subjects with at least one available change from baseline value and no missing data for the factors and covariates in the model. The MMRM N is not visit-specific and is displayed for model estimates for all visits.

program source code: [redacted]

Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	MMRM Results $				
								Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference -------- UPA - PBO --------	
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	N^	Mean Estimates	[95% CI]	Mean Estimates	[95% CI]
Week 14											
Placebo	6	7.20	6.33	-0.86	1.984	0	6	-0.68	(-3.36, 1.99)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	7.32	5.13	-2.19	1.819	0	6	-2.37	(-5.04, 0.30)	-1.68	(-5.47, 2.10)

$ Mixed Effect Model Repeated Measurement (MMRM) analysis includes treatment, visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors and baseline value as covariate. Stratification factor hsCRP level (<= ULN vs. > ULN) are also included in the model. Data up to 14 week are included in the model.
^ Number of unique subjects contributing to MMRM model estimates: subjects with at least one available change from baseline value and no missing data for the factors and covariates in the model. The MMRM N is not visit-specific and is displayed for model estimates for all visits.

program source code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.2__14.1_J

表 2.7.3.6-54. Analysis of MRI SPARCC Score of SI joints Mean Change by Visit - Double Blind Period (AO-ANCOVA) (Full Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study 1

							Change from Baseline $		
Visit		Baseline	Visit	Within Group Change from Baseline		Missing Due to COVID -19	--- Within Group ---	Between Group Comparison (UPA - PBO)	
Treatment	N_OBS	Mean	Mean	Mean	SD	n	LS Mean (95% CI)	LS Mean Diff	95% CI
Week 14									
Placebo	6	7.50	10.17	2.67	5.456	0	2.43 (-2.03, 6.89)		
Upadacitinib 15 mg QD	6	1.75	0.58	-1.17	2.875	0	-0.93 (-5.39, 3.53)	-3.35	(-9.99, 3.28)

$ Within group least squares mean and 95% confidence interval, and between group least squares mean, 95% confidence interval for each visit are based on ANCOVA model including treatment as fixed factors and baseline value as covariate.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.2　17.1 J

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 7
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 7
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験 7
2.7.4.1.1.1.1 M16-098 試験 7
2.7.4.1.1.1.2 M19-944 試験 8
2.7.4.1.1.2 統計解析 9
2.7.4.1.1.3 解析対象集団 10
2.7.4.1.1.3.1 M16-098 試験 10
2.7.4.1.1.3.2 M19-944 試験 10
2.7.4.1.1.4 安全性に関する評価方法 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.2.1 M16-098 試験 13
2.7.4.1.2.1.1 被験者の内訳 13
2.7.4.1.2.1.2 曝露状況 13
2.7.4.1.2.2 M19-944 試験 14
2.7.4.1.2.2.1 被験者の内訳 14
2.7.4.1.2.2.2 曝露状況 14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 15
2.7.4.1.3.1 M16-098 試験 15
2.7.4.1.3.1.1 人口統計学的特性 15
2.7.4.1.3.1.2 病歴及びベースラインの疾患特性 15
2.7.4.1.3.1.3 前治療薬及び併用薬 15
2.7.4.1.3.2 M19-944 試験 16
2.7.4.1.3.2.1 人口統計学的特性 16
2.7.4.1.3.2.2 病歴及びベースラインの疾患特性 16
2.7.4.1.3.2.3 前治療薬及び併用薬 16
2.7.4.2 有害事象 16
2.7.4.2.1 有害事象の解析 16
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 17
2.7.4.2.1.1.1 M16-098 試験 17

2.7.4.2.1.1.2 M19-944 試験 19
2.7.4.2.1.2 強直性脊椎炎の関節外症状....21
2.7.4.2.1.2.1 前部ぶどう膜炎 21
2.7.4.2.1.2.1.1 M16-098 試験 21
2.7.4.2.1.2.1.2 M19-944 試験 21
2.7.4.2.1.2.2 炎症性腸疾患 22
2.7.4.2.1.2.2.1 M16-098 試験 22
2.7.4.2.1.2.2.2 M19-944 試験 22
2.7.4.2.1.3 比較的よく見られる有害事象 22
2.7.4.2.1.3.1 M16-098 試験 22
2.7.4.2.1.3.2 M19-944 試験 26
2.7.4.2.1.4 治験薬と関連ありの有害事象 28
2.7.4.2.1.4.1 M16-098 試験 28
2.7.4.2.1.4.2 M19-944 試験 28
2.7.4.2.1.5 重症度別の有害事象 29
2.7.4.2.1.5.1 M16-098 試験 29
2.7.4.2.1.5.2 M19-944 試験 29
2.7.4.2.1.6 死亡 29
2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象 30
2.7.4.2.1.7.1 M16-098 試験 30
2.7.4.2.1.7.2 M19-944 試験 31
2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象 34
2.7.4.2.1.8.1 M16-098 試験 34
2.7.4.2.1.8.2 M19-944 試験 36
2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 37
2.7.4.2.1.9.1 重篤な感染症 40
2.7.4.2.1.9.2 日和見感染....42
2.7.4.2.1.9.3 帯状疱疹 43
2.7.4.2.1.9.3.1 M16-098 試験 43
2.7.4.2.1.9.3.2 M19-944 試験 43
2.7.4.2.1.9.4 悪性腫瘍 44
2.7.4.2.1.9.4.1 M16-098 試験 44
2.7.4.2.1.9.4.2 M19-944 試験 45
2.7.4.2.1.9.5 薬物性肝障害 45
2.7.4.2.1.9.5.1 M16-098 試験 45

2.7.4.2.1.9.5.2 M19-944 試験 47
2.7.4.2.1.9.6 貧血 49
2.7.4.2.1.9.6.1 M16-098 試験 49
2.7.4.2.1.9.6.2 M19-944 試験 50
2.7.4.2.1.9.7 リンパ球減少症 51
2.7.4.2.1.9.7.1 M16-098 試験 51
2.7.4.2.1.9.7.2 M19-944 試験 51
2.7.4.2.1.9.8 好中球減少症 52
2.7.4.2.1.9.8.1 M16-098 試験 52
2.7.4.2.1.9.8.2 M19-944 試験 53
2.7.4.2.1.9.9 CPK 増加 54
2.7.4.2.1.9.10 腎機能障害 55
2.7.4.2.1.9.10.1 M16-098 試験 55
2.7.4.2.1.9.10.2 M19-944 試験 56
2.7.4.2.1.9.11 静脈血栓塞栓症と評価判定された事象 56
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 57
2.7.4.3 臨床検査値の評価 57
2.7.4.3.1 血液学的検査 57
2.7.4.3.1.1 血小板数 57
2.7.4.3.1.1.1 M16-098 試験 57
2.7.4.3.1.1.2 M19-944 試験 57
2.7.4.3.2 血液生化学検査 58
2.7.4.3.2.1 脂質に対する影響 58
2.7.4.3.2.1.1 M16-098 試験 58
2.7.4.3.2.1.2 M19-944 試験 59
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 59
2.7.4.4.1 血圧，呼吸数，体温 60
2.7.4.4.1.1 M16-098 試験 60
2.7.4.4.1.2 M19-944 試験 60
2.7.4.4.2 体重 60
2.7.4.4.2.1 M16-098 試験 60
2.7.4.4.2.2 M19-944 試験 61
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 61
2.7.4.5.1 日本人患者の結果 61
2.7.4.5.1.1 M16-098 試験 61

2.7.4.5.1.1.1 全般的な曝露状況 61
2.7.4.5.1.1.2 有害事象 61
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 61
2.7.4.5.1.1.2.2 死亡及びその他の重篤な有害事象 64
2.7.4.5.1.1.2.3 その他の重要な有害事象 64
2.7.4.5.1.1.2.4 特に注目すべき有害事象 65
2.7.4.5.1.1.3 臨床検査値 66
2.7.4.5.1.2 M19-944 試験 66
2.7.4.5.1.2.1 全般的な曝露状況 66
2.7.4.5.1.2.2 有害事象 67
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 67
2.7.4.5.1.2.2.2 死亡及びその他の重篤な有害事象 69
2.7.4.5.1.2.2.3 その他の重要な有害事象 70
2.7.4.5.1.2.2.4 特に注目すべき有害事象 70
2.7.4.5.1.2.3 臨床検査値 71
2.7.4.5.2 内因性要因 72
2.7.4.5.2.1 M16-098 試験 72
2.7.4.5.2.2 M19-944 試験 72
2.7.4.5.3 外因性要因 76
2.7.4.5.4 薬物相互作用 76
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 76
2.7.4.5.5.1 背景 77
2.7.4.5.5.2 ウパダシチニブと妊娠 77
2.7.4.5.5.3 授乳に関する報告 86
2.7.4.5.6 過量投与 86
2.7.4.5.7 薬物乱用 86
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 86
2.7.4.5.9 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 87
2.7.4.6 市販後データ 87
2.7.4.7 付録 91

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）
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
bDMARD	biologic disease-modifying antirheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CMQ	company MedDRA query	–
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug	既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CSS	Clinical Summary of Safety	–
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性たん白
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IL	interleukin	インターロイキン
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JPSA	Japan population sub-group analysis	–
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRS	numerical rating scale	数値化格付けスケール
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
PT	preferred term	基本語
PYs	patient-years	人年
QD	once daily	1 日 1 回

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）
SMQ	standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	upper limit of normal	基準値上限

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

本概要では，活動性強直性脊椎炎を有する成人患者に対するウパダシチニブ徐放剤 15 mg の 1 日 1 回投与の安全性を，ランダム化プラセボ対照第 II/III 相試験である M16-098 試験の中間治験総括報告書（以下「M16-098 試験中間 CSR」［5.3.5.1-1 項］）及びランダム化プラセボ対照第 III 相試験である M19-944 試験 Study 1 の中間治験総括報告書（以下「M19-944 試験中間 CSR」［5.3.5.1-2 項］）に基づき評価した。本概要では，特に断りがない限り「M19-944 試験」は M19-944 試験 Study 1 を指す。

2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

活動性強直性脊椎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，ランダム化二重盲検試験である M16-098 試験及び M19-944 試験を用いた。

2.7.4.1.1.1.1 M16-098 試験

M16-098 試験には，35 日間のスクリーニング期間，14 週間のランダム化二重盲検並行群間プラセボ対照期間（第 1 ピリオド），90 週間の非盲検継続投与期間（第 2 ピリオド）及び 30 日間の追跡調査期間を設けた。第 1 ピリオドでは，活動性強直性脊椎炎患者の治療としてウパダシチニブ 15 mg の 1 日 1 回投与の安全性，忍容性及び有効性をプラセボと比較した。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）使用経験のない患者で，かつ治験責任（分担）医師によって最大推奨用量又は最大耐量で 2 種類以上の非ステロイド系抗炎症薬（以下「NSAID」）の計 4 週間以上の投与を受けて効果不十分又は NSAID に対して忍容性がなかったか禁忌と判定された患者を対象とした。第 2 ピリオドでは，ウパダシチニブ 15 mg の 1 日 1 回投与の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価した。

20 ヵ国の 62 施設で計 187 例がウパダシチニブ 15 mg 又はプラセボに 1 : 1 の比でランダムに割り付けられ，投与 1 日目（ベースライン）から 1 日 1 回の経口投与を受けた。スクリーニング時の高感度 C 反応性たん白（以下「hsCRP」）及び地理的地域（米国 / カナダ，日本，残りの地域）によってランダム割付けを層別化した。178 例が第 2 ピリオドへ移行し，治験薬の投与を継続した。

本試験中，外部の独立データモニタリング委員会（以下「DMC」）が定期的に非盲検下で安全性データをレビューし，レビュー後に本試験の継続，変更又は中止を提言することとした。DMC が本試験の変更を要請することはなかった。外部の独立した心血管系評価判定委員会は，盲検下で静脈塞栓血栓イベントを含むすべての潜在的心血管系イベント及び死亡をレビュー，判定した。また，盲検下の独立した社内の判定委員会が，急性突発性消化管穿孔の有害事象の可能性を評価した。

本試験のデザインは 2.7.3.1.2.1 項に示した。また，本試験のデザイン及び結果の詳細は，M16-098 試験中間 CSR に示した。

2.7.4.1.1.1.2 M19-944 試験

M19-944 試験は，bDMARD で効果不十分な強直性脊椎炎患者（Study 1）及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者（Study 2）を含む活動性体軸性脊椎関節炎患者を対象とした異なる 2 つの試験を含む「マスタープロトコール」を用いた試験である。本プロトコールではスクリーニングプラットフォーム及び複数の実施手順が Study 1 と Study 2 で共通しているものの，ランダム化及びデータ収集は各試験で独立して実施することとした。患者集団は Study 1 及び Study 2 間で重複しておらず，対照群も試験ごとに設定した。試験ごとに独自の目的，仮説検定並びに主要及び副次評価項目に対する適切な検出力が設定されている。そのため，解析及び報告は試験ごとに実施することとした。

M19-944 試験（Study 1）は 420 例の活動性強直性脊椎炎を有する成人患者を対象としたウパダシチニブの多施設共同第 III 相試験であり，現在進行中である。本試験には，35 日間のスクリーニング期間，14 週間のランダム化二重盲検並行群間プラセボ対照期間（二重盲検投与期），90 週間の非盲検継続投与期間（非盲検継続投与期）及び 30 日間の追跡調査期間を設けた。二重盲検投与期では，活動性強直性脊椎炎患者の治療としてウパダシチニブ 15 mg の 1 日 1 回投与の安全性及び有効性をプラセボと比較した。1 又は 2 種類の bDMARD の使用経験を有し，かつ効果不十分（適切な用量で 12 週以上投与後）又は忍容性がない（投与期間は問わない）のため bDMARD を中止した患者を対象とした。bDMARD を 2 種類使用した経験のある患者の割合は 30%以下とした。改訂 New York Criteria を満たした強直性脊椎炎を有し，脊椎全強直が認められない患者を適格とした。また，追加の適格性基準を用いて適切な患者集団を選択し，試験期間中の患者の安全性を確保した。適格性基準を満たした患者は，ウパダシチニブ 15 mg 又はプラセボに 1 : 1 の比でランダムに割り付けられた。

非盲検継続投与期では，二重盲検投与期を完了した活動性強直性脊椎炎を有する成人患者を対象に，ウパダシチニブ 15 mg の 1 日 1 回投与の長期的な安全性及び忍容性を評価した。非盲検継続投与期では全患者にウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与するが，最初の治療割付けについては，試験期間をとおして治験実施施設及び患者に対する盲検性を維持することとした。

本試験中，外部の独立 DMC が定期的に非盲検下で安全性データをレビューし，レビュー後に本試験の継続，変更又は中止を提言することとした。データカットオフ日時点で，DMC が本試験の変更を要請することはなかった。外部の独立した心血管系評価判定委員会は，盲検下で静脈塞栓血栓イベントを含むすべての潜在的心血管系イベント及び死亡をレビュー，判定することとした。また，盲検下の独立した社内の判定委員会が，急性突発性消化管穿孔の有害事象の可能性を評価することとした。

本試験のデザインは 2.7.3.1.2.2 項に示した。また，本試験のデザイン及び結果の詳細は，M19-944 試験中間 CSR に示した。

2.7.4.1.1.2 統計解析

本項に示す安全性データの統計解析手法の詳細は，M16-098 試験及び M19-944 試験の統計解析計画書に示した。有害事象の集計（100 人年あたりの有害事象の発現率［件 / 100 人年］を含む）の詳細及び有害事象の評価法は，M16-098 試験の統計解析計画書 10.0 項及び M19-944 試験の統計解析計画書 9.2 項に示した。治験薬投与後に発現したすべての有害事象は，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類（以下「SOC」）別及び基本語（以下「PT」）別に要約した。M16-098 試験の統計解析計画書 10.2.1.6 項及び M19-944 試験の統計解析計画書 9.2.1.4 項に規定した特に注目すべき有害事象は，MedDRA 標準検索式（以下「SMQ」） / company MedDRA query（以下「CMQ」）及び MedDRA PT 又は判定結果に基づき要約した。また，有害事象のうち感染症について集計した。

M16-098 試験では米国食品医薬品局のフィードバックに基づき，投与 14 週時までの第 1 ピリオドの安全性データは，MedDRA Version 21.1 を用いて M16-098 試験 Version G データベースを要約した。プライマリーデータベースロックは，最後の被験者が投与 14 週時を完了後の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に実施した。

長期投与の安全性データは，MedDRA Version 22.0 を用いてベースラインから 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日データカットオフまでの M16-098 試験 Version J データベースを要約した。20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日のデータベースロック時点で，ウパダシチニブの投与期間は全被験者で 52 週以上であった。

なお，MedDRA の Version 21.1 から 22.0 へのアップグレードに伴う PT への影響はなかった。

M19-944 試験の二重盲検投与期では，安全性データには有害事象，臨床検査値及びバイタルサインが含まれた。MedDRA の SOC 別及び PT 別の治験薬投与後に発現した有害事象の集計表は，投与群別に示した。

長期投与データでは，投与群間で異なる可能性のある追跡調査期間を調整するため，100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を示した。また，特に注目すべき有害事象の評価項目については，100 人年あたりの有害事象の発現率（例 / 100 人年）を示した。長期投与データには，累積曝露量で調整した有害事象の発現率の報告，潜在的に臨床的に意義のある臨床検査値及びバイタルサインの発現患者数及び割合が含まれた。100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，有害事象の発現時点で投与されていた治験薬別に示した。潜在的に臨床的に意義のある臨床検査値及びバイタルサインの基準に該当した被験者の集計表及び一覧表は，これらの値が認められた時点で投与されていた治験薬別に示した。

長期投与データの 100 人年あたりの有害事象の発現率，特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率並びに SOC 及び PT 別の有害事象は，年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男性，女性），人種（白人，白人以外）及びベースラインの体格指数（以下「BMI」）（25 未満，25 以上 30 未満，30 以上）の部分集団別に要約した。

2.7.4.1.1.3 解析対象集団

2.7.4.1.1.3.1 M16-098 試験

安全性解析対象集団（N＝187）は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成された（2.7.4.1.2 項）。被験者は，ランダムに割り付けられた治験薬にかかわらず，実際に投与された治験薬に基づき投与群に割り振られた。第 1 ピリオドでは，実際に投与された治験薬は，曝露期間中の大半で投与された治験薬とした。本試験では，全被験者で割り付けられた治験薬と実際に投与された治験薬が同一であった。

- 第 1 ピリオドでは，有害事象並びに潜在的に臨床的に意義のある臨床検査値及びバイタルサインを含む安全性データは，投与群別（プラセボ群［N＝94］及びウパダシチニブ群［N＝93］）に示した。一部の臨床検査パラメータ及びバイタルサインについては，来院別及び投与群別（プラセボ群及びウパダシチニブ群）に示した。
- 長期投与データでは，データカットオフまでにウパダシチニブ 15 mg を 1 回以上投与された全被験者（N＝182）の有害事象並びに潜在的に臨床的に意義のある臨床検査値及びバイタルサインを含む安全性データを示した。一部の臨床検査パラメータ及びバイタルサインについては，来院別に投与順に示した。

本項には，第 1 ピリオドの安全性の結果並びに第 1 ピリオド及び第 2 ピリオドを含む長期投与の安全性の結果（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ）の要約を示した。

2.7.4.1.1.3.2 M19-944 試験

安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成された（2.7.4.1.2 項）。被験者は，ランダムに割り付けられた治験薬にかかわらず，実際に投与された治験薬に基づき投与群に割り振られた。安全性の解析では，ウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者はウパダシチニブ群に割り振られた。安全性の欠測データの補完は行わなかった。

本項には，二重盲検投与期の安全性の結果及び長期投与の安全性の結果（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）の要約を示した。

2.7.4.1.1.4 安全性に関する評価方法

安全性評価には，有害事象，身体検査，臨床検査値及びバイタルサインが含まれた。具体的には，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を含む有害事象の収集並びに特に注目すべき有害事象の収集が含まれ，M16-098 試験ではバイタルサイン及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）も含まれた。

M16-098 試験では，ウパダシチニブ 15 mg 投与時の特に注目すべき有害事象として，他のヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害薬で報告された安全性の懸念，ウパダシチニブの非臨床試験及び関節リウマチの臨床開発プログラムにおける所見，並びに新規低分子医薬品の一般的な規制上の懸念に基づき，重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹，結核，悪性腫瘍，薬物性肝障害，消化管穿孔，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，クレアチンホスホキナーゼ（以下「CPK」）

増加，腎機能障害，主要心血管系事象と評価判定された事象，他の心血管系事象と評価判定された事象，静脈血栓塞栓症と評価判定された事象を評価した。特に注目すべき有害事象の詳細は M16-098 試験統計解析計画書 10.2.1.6 項に規定した。

長期投与データでは，次の変更を行った（M16-098 試験中間 CSR 9.6.2 項）。

- 「結核」は「活動性結核」に変更
- 「日和見感染」は「日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）」に変更
- 「消化管穿孔」は判定された事象のみを集計

M19-944 試験では，ウパダシチニブ投与時の特に注目すべき有害事象として，CPK 増加を除き M16-098 試験の長期投与データと同じ事象を評価した。

CPK 増加は，ウパダシチニブを含む JAK 阻害薬の既知のリスクである。CPK 増加は，様々な適応症を対象としたウパダシチニブの臨床試験でその特性が明らかにされており，概して無症候性，一過性であり，治験薬の投与中断により若しくは投与中断なしで及び／又は水分補給により若しくは水分補給なしで回復する。臨床的な影響が限定的であることから，治験実施計画書に示したとおり CPK 増加は特に注目すべき有害事象のリストから削除され，日常的な CPK の臨床検査は M19-944 試験の治験実施計画書では不要とされた。

有害事象の収集時期

すべての有害事象の収集期間は，治験薬の投与開始日から投与終了後 30 日までとし，調査結果か，被験者の自発報告であるかにかかわらず収集した。治験薬の投与を中止したが，試験に参加している被験者は，治験薬の投与を中止した後も，試験に参加している間は継続して重篤な有害事象及び非重篤な有害事象を収集した。また，重篤な有害事象及び治験実施計画書の手順と関連した非重篤な有害事象は，被験者の同意を文書で取得した時点から収集した。

有害事象の重症度の定義

治験責任（分担）医師は，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 Version 4.03 に従って有害事象の重症度を評価した。特定の事象に対するガイダンスがない場合，以下のとおり重症度を評価した。

- 軽度（Grade 1）：無症状又は軽度の症状，臨床所見又は診断所見のみ，治療介入不要
- 中等度（Grade 2）：最低限の局所的又は非侵襲的な治療介入を要する，年齢に応じた手段的日常生活動作に制限が生じる（手段的日常生活動作とは，食事の準備，食料品や衣類の買い物，電話の使用，金銭の管理などを指す）
- 高度（Grade 3–5）：
  - 重症又は医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすわけではない，入院又は入院期間の延長を要する，障害に至る，自立日常生活動作に制限が生じる（自立日常

11

生活動作とは，入浴，着替え，食事，トイレ，薬の服用，及び寝たきりではない状態を指す）
- 生命を脅かす結果に至る，緊急の治療介入を要する
- 有害事象に関連する死亡

有害事象の因果関係の定義

治験責任（担当）医師は，以下の定義に従って，有害事象と治験薬との因果関係を評価した。

- 関連あり（Reasonable possibility）：イベントの発現時期，生物学的妥当性，臨床的判断，潜在的な代替的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）：イベントの発現時期，生物学的妥当性，臨床的判断，潜在的な代替要因などの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。

治験薬との因果関係の評価に関しては，治験薬との合理的な因果関係があると考えられる場合を「関連あり」，治験薬との合理的な因果関係がないと考えられる場合を「関連なし」と評価した。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，治験薬との因果関係「関連あり」として取り扱った。

なお，治験責任（分担）医師が重篤な有害事象を「関連なし」と評価する場合は，治験責任（分担）医師はその他の原因を示すこととした。

重篤な有害事象の定義

有害事象が以下の基準に該当した場合，重篤な有害事象とした。

- 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判断される事象。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。
- 先天性の異常：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，悪心，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：直ちに生命を脅かす，あるいは死に至る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。

臨床検査項目

臨床検査項目を表 2.7.4.7-1 に示す。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 M16-098 試験

2.7.4.1.2.1.1 被験者の内訳

M16-098 試験には，20 ヵ国の 62 施設で計 187 例（ウパダシチニブ群：93 例，プラセボ群：94 例）がランダムに割り付けられた。このうち 178 例（各群 89 例）が，第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）で治験薬投与を完了後，第 2 ピリオドへ移行した（M16-098 試験中間 CSR Table 3）。

ウパダシチニブが 1 回以上投与された被験者は，182 例であった。これには，投与 14 週時でプラセボからウパダシチニブに切り替えた 89 例及び第 1 ピリオドでウパダシチニブ群に割り付けられた 93 例が含まれる。

第 1 ピリオドで治験薬の投与を中止した被験者は，ウパダシチニブ群 4 例，プラセボ群 5 例であり，中止被験者の割合は同程度であった。最も多かった中止理由は有害事象（ウパダシチニブ群：2 例，プラセボ群：3 例），次いで同意撤回（ウパダシチニブ群：2 例，プラセボ群：1 例）であった。その他に，プラセボ群の 1 例は追跡不能のため治験薬の投与を中止した（M16-098 試験中間 CSR Table 4）。

第 2 ピリオドへ移行した被験者のうち，28 例が治験薬の投与を中止した。最も多かった中止理由は効果不十分であった（表 2.7.3-7）。

2.7.4.1.2.1.2 曝露状況

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ群 93 例（95.8 日）とプラセボ群 94 例（95.0 日）で同程度であった（表 2.7.4.7-2）。

データカットオフ日時点で，ウパダシチニブ 15 mg を 1 回以上投与された被験者でウパダシチニブの曝露期間が 12 ヵ月以上の被験者は 87.9%であった。ウパダシチニブ 15 mg を 1 回以上投与された 182 例の曝露期間の平均値は，476.9 日であった（表 2.7.4.7-3）。

第 2 ピリオドに移行した被験者のうち，第 1 ピリオドでウパダシチニブを投与された被験者は，治験薬の投与を中止又はウパダシチニブの曝露期間が 64 週以上であり，第 1 ピリオドでプ

ラセボを投与され，第 2 ピリオドでウパダシチニブに切り替えた被験者は，治験薬の投与を中止又はウパダシチニブの曝露期間が 52 週以上であった。

2.7.4.1.2.2 M19-944 試験

2.7.4.1.2.2.1 被験者の内訳

M19-944 試験には，22 ヵ国の 119 施設で計 420 例（ウパダシチニブ群：211 例，プラセボ群：209 例）がランダムに割り付けられた。このうち 410 例（ウパダシチニブ群：206 例，プラセボ群：204 例）が二重盲検投与期を完了した（M19-944 試験中間 CSR Table 3）。

二重盲検投与期で治験薬の投与を中止した被験者は，ウパダシチニブ群 5 例，プラセボ群 6 例であった。最も多かった中止理由は，ウパダシチニブ群では「その他」（2 例），プラセボ群では有害事象（3 例）であった。二重盲検投与期では，新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）による物流制限のため，ウパダシチニブ群の 1 例が治験薬の投与を中止した（M19-944 試験中間 CSR Table 4）。

データカットオフ日時点で，ウパダシチニブが 1 回以上投与された被験者は 414 例であった。これには，投与 14 週時でプラセボからウパダシチニブに切り替えた 203 例及び二重盲検投与期でウパダシチニブ群に割り付けられた 211 例が含まれる（M19-944 試験中間 CSR Table 9 及び Table 10）。

データカットオフ日時点で，非盲検継続投与期へ移行した被験者のうち，29 例（7.1%）（ウパダシチニブ群：18 例，プラセボ群：11 例）が治験薬の投与を中止していた。最も多かった中止理由は効果不十分であった（M19-944 試験中間 CSR Table 4）。

非盲検継続投与期では，COVID-19 又は COVID-19 による物流制限のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

2.7.4.1.2.2.2 曝露状況

二重盲検投与期では，曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ群 211 例（97.8 日）とプラセボ群 209 例（97.6 日）で同程度であった（表 2.7.4.7-49）。

データカットオフ日時点で，ウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者は 414 例であり，そのうちウパダシチニブの曝露期間が 6 ヵ月以上の被験者は 279 例（67.4%），12 ヵ月以上の被験者は 68 例（16.4%）であった。ウパダシチニブを 1 回以上投与された 414 例の曝露期間の平均値は，237.1 日であった（表 2.7.4.7-50）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 M16-098 試験

2.7.4.1.3.1.1 人口統計学的特性

最大の解析対象集団（以下「FAS」）での人口統計学的特性は，ウパダシチニブ群とプラセボ群でおおむね同様であった。被験者の多くは男性であり，年齢の平均値は 45.4 歳であった。本試験への登録地域は様々で，北米（米国 / カナダ），西ヨーロッパ，東ヨーロッパ，アジア及びオーストラリア / ニュージーランドであった（M16-098 試験中間 CSR Table 8 及び表 2.7.3-4）。

2.7.4.1.3.1.2 病歴及びベースラインの疾患特性

FAS でのベースラインの疾患特性は，ウパダシチニブ群とプラセボ群でおおむね同様であった。改訂 New York Criteria を満たした強直性脊椎炎の罹病期間の平均値は 6.9 年であり，症状持続期間の平均値は 14.4 年であった。バース強直性脊椎炎疾患活動性指標スコアの平均値は 6.4（数値化格付けスケール［以下「NRS」］0–10 に基づく），全般背部痛スコアの平均値は 6.8（NRS 0–10 に基づく），hsCRP の平均値は 10.7 mg/L（スクリーニング時），並びに磁気共鳴画像法（以下「MRI」）カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム（以下「SPARCC」）（脊椎）及び MRI SPARCC（仙腸関節）スコアの平均値は，それぞれ 11.2 及び 6.6 であり，被験者は活動性疾患を有することが示された（表 2.7.3-5）。多く報告された病歴（5%超）は，高血圧，変形性関節症，季節性アレルギー，潜伏結核，喘息，ビタミン D 欠乏，足変形，脊椎痛及びうつ病であった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 5）。

2.7.4.1.3.1.3 前治療薬及び併用薬

ほとんどの被験者（186 / 187 例）に NSAID の使用歴があり（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 6.2.1），使用歴のない 1 例は NSAID に禁忌であった（M16-098 試験登録より約 10 年前の深部静脈血栓症及び肺塞栓症の既往歴のためワルファリンを使用；M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2 7.3 及び Appendix 16.2 4.2.1）。各群約 37%から 38%の被験者が既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）の使用歴を有し（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 6.3.1），約 18%から 19%の被験者がコルチコステロイドの使用歴を有していた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 6.4.1）。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，ウパダシチニブ群でプラセボ群と比較して，1 回以上 NSAID を併用した被験者（それぞれ 76.3%及び 86.2%；M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 6.6.1），1 回以上コルチコステロイドを併用した被験者（それぞれ 6.5%及び 12.8%；M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 6.8.1）及び 1 回以上 csDMARD を併用した被験者（それぞれ 14.0%及び 18.1%；M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 6.7.1）の割合が低かった。

2.7.4.1.3.2 M19-944 試験

2.7.4.1.3.2.1 人口統計学的特性

FAS での人口統計学的特性は，ウパダシチニブ群とプラセボ群でおおむね同様であった。被験者の多くは男性であり，年齢の平均値は 42.4 歳であった。本試験への登録地域は様々であった（M19-944 試験中間 CSR Table 6）。

2.7.4.1.3.2.2 病歴及びベースラインの疾患特性

バース強直性脊椎炎疾患活動性指標，強直性脊椎炎疾患活動性スコアの全スコア及び各項目のスコア，Patient Global Assessment of Disease Activity and Pain，hsCRP 並びに MRI スコアを含む疾患活動性の主要な指標のベースライン値は，bDMARD で効果不十分な活動性強直性脊椎炎の患者集団の特性を表すものであった（M19-944 試験中間 CSR Table 8）。

病歴で最も多く報告された疾患（全被験者の 10%以上）は，高血圧（19.8%）及び潜伏結核（10.2%）であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　5）。

2.7.4.1.3.2.3 前治療薬及び併用薬

治験実施計画書で許容されていたとおり，ウパダシチニブ群では 13.3%，プラセボ群では 12.4%の被験者が 2 種類の bDMARD の使用歴を有していた。1 種類以上の腫瘍壊死因子（以下「TNF」）阻害薬の使用歴を有していた被験者は，ウパダシチニブ群 85.8%，プラセボ群 87.6%であり，1 種類以上のインターロイキン（以下「IL」）-17 阻害薬の使用歴を有していた被験者は，ウパダシチニブ群 18.0%，プラセボ群 17.2%であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.1.4.1）。TNF 阻害薬（2 種類以内）に対してのみ効果不十分の被験者はウパダシチニブ群 58.3%，プラセボ群 56.5%であり，IL-17 阻害薬に対してのみ効果不十分の被験者はウパダシチニブ群 12.8%，プラセボ群 11.5%であった。過去に bDMARD（TNF 阻害薬又は IL-17 阻害薬）に不耐性を示した（効果不十分を除く）被験者は，ウパダシチニブ群 21.3%，プラセボ群 23.4%であった。NSAID に禁忌の 2 例（各群 1 例）を除く全被験者が NSAID の使用歴を有していた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.1.1.1）。

二重盲検投与期では，1 回以上 NSAID を併用した被験者は，ウパダシチニブ群 77.7%，プラセボ群 78.5%であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.2.1.1）。1 回以上 csDMARD を併用した被験者は，ウパダシチニブ群 32.2%，プラセボ群 30.1%であり，割合は両群で同程度であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.2.2.1）。1 回以上経口コルチコステロイドを併用した被験者は，ウパダシチニブ群 13.7%，プラセボ群 10.5%であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1　6.2.3.1）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本項には，統計解析計画書に規定された有害事象の解析を示す。

特に記載のない限り，M16-098 試験成績の要約 / 解析は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフまでに治験薬投与後に発現した有害事象を含む。M19-944 試験成績の要約 / 解析は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフまでに治験薬投与後に発現した有害事象を含む。有害事象の解析方法は 2.7.4.1 項に示した。

M16-098 試験の第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）における投与群別の治験薬投与後に有害事象を発現した被験者の数及び割合，並びに長期投与データにおける 100 人年あたりの有害事象の発現率は，MedDRA の SOC 別及び PT 別に要約した。

M19-944 試験の二重盲検投与期における投与群別の治験薬投与後に有害事象を発現した被験者の数及び割合，並びに長期投与データにおける 100 人年あたりの有害事象の発現率は，MedDRA の SOC 別及び PT 別に要約した。治験薬投与後に発現した特に注目すべき有害事象については，ウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与された被験者での 100 人年あたりの有害事象発現率の点推定値及び 95%信頼区間を示した。

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 日後又はデータカットオフ日のいずれか早い時点までに発現した有害事象と定義した。M16-098 試験では，第 1 ピリオドにおける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，第 2 ピリオドの治験薬投与開始前又は治験薬最終投与の 30 日後のいずれか早い時点までに発現した有害事象と定義した。M19-944 試験では，二重盲検投与期における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，非盲検継続投与期の治験薬投与開始前又は治験薬最終投与の 30 日後のいずれか早い時点までに発現した有害事象と定義した。

有害事象の発現日が治験薬投与開始日である事象は，有害事象の発現時刻が明確である場合を除き，治験薬投与後に発現した有害事象とみなした。

本項の M16-098 試験の成績は，まず第 1 ピリオド，次いで長期投与の安全性の結果を示す。安全性の解析は，実際に投与された治験薬に基づいている。M19-944 試験の成績は，まず二重盲検投与期，次いで長期投与の安全性の結果を示す。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）の有害事象の概要を表 2.7.4-1 に示す。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）の有害事象発現割合は，ウパダシチニブ群で 62.4%，プラセボ群で 55.3%（以下同順）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，それぞれ 2.2%及び 3.2%であった。重篤な有害事象の発現割合は，いずれの投与群も 1.1%であった。死亡は報告されなかった。

100 人年あたりの有害事象発現率の概要は，Clinical Summary of Safety（以下「CSS」）用解析 Table 2.4　1.1 に示した。

17

表 2.7.4-1. 第 1 ピリオドの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M16-098 試験

	Placebo (N = 94) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 93) n (%)
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	52 (55.3)	58 (62.4)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	17 (18.1)	27 (29.0)
Severe AE	2 (2.1)	0
Serious AE	1 (1.1)	1 (1.1)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (3.2)	2 (2.2)
AE leading to death	0	0
Deaths[b]	0	0

a. As assessed by the investigator.
b. Includes non treatment-emergent deaths.
相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.1.1

長期投与データの有害事象の概要を表 2.7.4-2 に示す。

データカットオフ日までの長期投与データでは，有害事象はウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与された 182 例（237.6 人年）で 618 件（260.1 件 / 100 人年）認められた。重篤な有害事象は 14 件（5.9 件 / 100 人年），治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 件（6.3 件 / 100 人年）認められた。死亡は認められなかった。

表 2.7.4-2. 長期投与データの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M16-098 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 182) (PYs = 237.6) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate	
Adverse event (AE)	618 (260.1)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	186 (78.3)
Severe AE	7 (2.9)
Serious AE	14 (5.9)
AE leading to discontinuation of study drug	15 (6.3)
AE leading to death	0
Deaths[b]	0

a. As assessed by the investigator.
b. Includes non treatment-emergent deaths.
相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.1.2

長期投与データの有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4.7-4，長期投与データの有害事象の発現時期別の概要を表 2.7.4.7-5 に示す。

2.7.4.2.1.1.2 M19-944 試験

二重盲検投与期の有害事象の概要を表 2.7.4-3 に示す。

二重盲検投与期の有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連ありの有害事象及び COVID-19 関連有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。高度の有害事象の発現割合は，両投与群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ群では認められなかった。

二重盲検投与期では，死亡は報告されなかった。

注目すべき有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.9 項に記載した。

表 2.7.4-3. 二重盲検投与期の有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

	Placebo (N = 209) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)	Upadacitinib - Placebo % (95% CI)[a]
Subjects with any treatment-emergent			
AE	77 (36.8)	86 (40.8)	3.9 (-5.4, 13.2)
AE with reasonable possibility of being related to study drug treatment[b]	25 (12.0)	36 (17.1)	5.1 (-1.6, 11.8)
Severe AE	8 (3.8)	7 (3.3)	-0.5 (-4.1, 3.0)
SAE	1 (0.5)	6 (2.8)	2.4 (-0.1, 4.8)
AE leading to withdrawal of study drug treatment	3 (1.4)	0 (0.0)	-1.4 (-3.0, 0.2)
AE leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
COVID-19 related AE[c]	6 (2.9)[d]	12 (5.7)	2.8 (-1.0, 6.7)
All deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0

AE = adverse event; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; QD = once daily; SAE = serious adverse event

a. The point estimate and 95% CI are calculated based on the normal approximation and separate group variance.

b. As assessed by investigator.

c. Based on investigator assessment of AEs associated with COVID-19 and not limited to preferred terms of COVID-19.

d. An AE with preferred term "urinary tract infection" was incorrectly attributed to COVID-19 by the site and has since been updated post database lock for this CSS. Therefore, 5 subjects in the placebo group had COVID-19 related AEs.

Notes: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study drug treatment in Double-Blind Period. Any event with an unknown severity will be considered as severe and any AE with an unknown relationship will be considered as treatment related.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.1.1

長期投与データの有害事象の概要を表 2.7.4-4 に示す。

データカットオフ日までに，有害事象はウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者で 268.7 人年に 453 件（168.6 件 / 100 人年）認められた。重篤な有害事象は 28 件（10.4 件 / 100 人年），治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 件（1.1 件 / 100 人年）認められた。

死亡は，非盲検継続投与期に 1 件認められた。詳細は M19-944 試験中間 CSR 12.2.1.1 項に示した。

長期投与データの有害事象の概要（例 / 100 人年）を表 2.7.4.7-51 に示す。

表 2.7.4-4. 長期投与データの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 414) (PYs = 268.7)	
	Events (E/100PYs)	Point Estimate E/100PYs (95% CI)[a]
Exposure-adjusted event rate		
Adverse event (AE)	453 (168.6)	168.6 (153.4, 184.8)
AE with reasonable possibility of being related to study drug treatment[b]	155 (57.7)	57.7 (49.0, 67.5)
Severe AE	34 (12.7)	12.7 (8.8, 17.7)
SAE	28 (10.4)	10.4 (6.9, 15.1)
AE leading to withdrawal of study drug treatment	3 (1.1)	1.1 (0.2, 3.3)
AE leading to death	1 (0.4)	0.4 (0.0, 2.1)
COVID-19 related AE[c]	41 (15.3)	15.3 (10.9, 20.7)
All deaths	1 (0.4)	0.4 (0.0, 2.1)
Occurring ≤ 30 days after last dose	1 (0.4)	0.4 (0.0, 2.1)

CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; E = events; PYs = patient-years; QD = once daily; SAE = serious adverse event

a. 95% CI are calculated based on the exact method for the Poisson mean.

b. As assessed by investigator.

c. Based on investigator assessment of AEs associated with COVID-19 and not limited to preferred terms of COVID-19.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.1.2

長期投与データの有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4.7-52 に示す。

2.7.4.2.1.2 強直性脊椎炎の関節外症状

急性前部ぶどう膜炎及び炎症性腸疾患は，強直性脊椎炎によく見られる関節外症状である。M16-098 試験及び M19-944 試験は，これらの症状に対するウパダシチニブの影響を評価するようデザインされてはいなかったが，関連する有害事象の評価を行った。

2.7.4.2.1.2.1 前部ぶどう膜炎

2.7.4.2.1.2.1.1 M16-098 試験

前部ぶどう膜炎は，強直性脊椎炎に最もよく見られる関節外症状とされ，強直性脊椎炎患者の 20%から 30%に認められる [1]。M16-098 試験では，ベースライン時（スクリーニング時）にウパダシチニブ群の 16 例（17.2%）及びプラセボ群の 24 例（25.5%）に前部ぶどう膜炎が認められた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 4）。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，前部ぶどう膜炎のフレアがプラセボ群の 3 例（3.2%）に認められた（PT：虹彩毛様体炎）（2.7.6 項）。当該 3 例は，前部ぶどう膜炎の病歴を有していた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 2.4.10.1）。ウパダシチニブ群では，前部ぶどう膜炎のフレアは認められなかった。

長期投与データでは，ウパダシチニブを投与された被験者で前部ぶどう膜炎が 13 件認められ（PT：虹彩毛様体炎，虹彩炎及びぶどう膜炎），100 人年あたりの発現率は 5.5 件 / 100 人年であった（2.7.6 項，表 2.7.4.7-6 及び M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 1.2.1.2）。ウパダシチニブを投与され，前部ぶどう膜炎を発現した被験者は，いずれも前部ぶどう膜炎の病歴を有していた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 2.4.10.2）。

2.7.4.2.1.2.1.2 M19-944 試験

データカットオフ日までに，前部ぶどう膜炎がウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者 3 例で 4 件（1.5 件 / 100 人年）認められ，そのうち前部ぶどう膜炎の病歴を有していた被験者での発現は 3 件（1.1 件 / 100 人年）であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.4.12.2）。

- ぶどう膜炎の病歴を有していた 1 例（被験者番号 [redacted]）では，二重盲検投与期にぶどう膜炎の再発，非盲検継続投与期に虹彩毛様体炎が認められ（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.12），いずれも重篤であり，治験薬と関連なしと判断された。
- 1 例（被験者番号 [redacted]）では非盲検継続投与期に重篤なぶどう膜炎が認められ，治験薬の投与中断に至り，治験薬と関連ありと判断された。
- 別の 1 例（被験者番号 [redacted]）では非重篤の虹彩炎が認められ，治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止には至らなかった。

21

2.7.4.2.1.2.2 炎症性腸疾患

2.7.4.2.1.2.2.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，プラセボ群の 1 例（炎症性腸疾患の病歴なし）に炎症性腸疾患の新規発現が認められた。ウパダシチニブ群では認められなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.11.1）。長期投与データでは，ウパダシチニブ投与期間中に炎症性腸疾患の新規発現又は増悪は認められなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.11.2）。

2.7.4.2.1.2.2.2 M19-944 試験

データカットオフ日までに，炎症性腸疾患がウパダシチニブ群の 1 例に 1 件（0.4 件 / 100 人年）認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.13.2）。当該事象は二重盲検投与期の投与 7 日目に発現した。被験者に炎症性腸疾患の病歴はなく，クローン病と診断され，重症度は中等度であり，非重篤で，ウパダシチニブと関連なしと判断された（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.6.13）。

2.7.4.2.1.3 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.3.1 M16-098 試験

<u>第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）</u>

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）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 2%以上）を表 2.7.4-5 に示す。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）で，ウパダシチニブ群で発現割合が高かった SOC 別の有害事象（発現割合 15%以上）は，感染症および寄生虫症，胃腸障害及び臨床検査であった（2.7.6 項）。感染症の集計において，SOC 感染症および寄生虫症の発現割合は，ウパダシチニブ群で 20.4%，プラセボ群で 26.6%であった。高頻度に認められた感染症および寄生虫症（発現例数 2 例以上）は，ウパダシチニブ群では上咽頭炎，インフルエンザ及び扁桃炎であり，プラセボ群では上咽頭炎，鼻炎，上気道感染，咽頭炎，尿路感染及びウイルス感染であった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.1.1.1.1）。

発現割合が高かった PT 別の有害事象（発現割合 5%以上）は，ウパダシチニブ群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加，下痢，上咽頭炎及び頭痛であり，プラセボ群では下痢及び悪心であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ群ではそれぞれ 8.6%及び 4.3%であったのに対し，プラセボ群では各 2.1%であった。ウパダシチニブ群と比較してプラセボ群で発現割合が高かった有害事象のうち，プラセボ群で最も多く見られた有害事象は悪心であった（ウパダシチニブ群：1.1%，プラセボ群：5.3%）。

表 2.7.4-5. 第 1 ピリオド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 2%以上）（安全性解析対象集団）：M16-098 試験

MedDRA 21.1 Preferred Term	Placebo (N = 94) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 93) n (%)
Any adverse event	52 (55.3)	58 (62.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.1)	8 (8.6)
下痢	5 (5.3)	5 (5.4)
上咽頭炎	4 (4.3)	5 (5.4)
頭痛	2 (2.1)	5 (5.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.1)	4 (4.3)
消化不良	1 (1.1)	3 (3.2)
上腹部痛	2 (2.1)	2 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	2 (2.2)
関節痛	0	2 (2.2)
無力症	0	2 (2.2)
霰粒腫	0	2 (2.2)
高コレステロール血症	0	2 (2.2)
インフルエンザ	0	2 (2.2)
四肢損傷	0	2 (2.2)
耳鳴	0	2 (2.2)
扁桃炎	0	2 (2.2)
悪心	5 (5.3)	1 (1.1)
背部痛	4 (4.3)	1 (1.1)
鼻炎	4 (4.3)	1 (1.1)
上気道感染	3 (3.2)	1 (1.1)
腹部不快感	2 (2.1)	1 (1.1)
アトピー性皮膚炎	2 (2.1)	1 (1.1)
咽頭炎	2 (2.1)	1 (1.1)
尿路感染	2 (2.1)	1 (1.1)
嘔吐	2 (2.1)	1 (1.1)
強直性脊椎炎	4 (4.3)	0
挫傷	4 (4.3)	0
虹彩毛様体炎	3 (3.2)	0
血尿	2 (2.1)	0
筋痙縮	2 (2.1)	0
変形性関節症	2 (2.1)	0

MedDRA 21.1 Preferred Term	Placebo (N = 94) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 93) n (%)
疼痛	2 (2.1)	0
発熱	2 (2.1)	0
発疹	2 (2.1)	0
ウイルス感染	2 (2.1)	0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　1.2.2.1

長期投与データ

長期投与データで 100 人年あたりの発現率が 2 件 / 100 人年以上であった有害事象を表 2.7.4-6 に示す。

長期投与データで，100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，感染症および寄生虫症（80.0 件 / 100 人年）であり，次いで筋骨格系および結合組織障害（27.4 件 / 100 人年），胃腸障害（26.9 件 / 100 人年），臨床検査（26.5 件 / 100 人年）であった（2.7.6 項）。100 人年あたりの発現率が高かった感染症は，上咽頭炎（15.6 件 / 100 人年）及び上気道感染（10.9 件 / 100 人年）であった（表 2.7.4.7-6）。100 人年あたりの発現率が高かった PT 別の有害事象（5 件 / 100 人年以上）は，上咽頭炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，上気道感染，頭痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び下痢であった。

24

表 2.7.4-6. 長期投与データで 100 人年あたりの発現率が 2 件 / 100 人年以上であった有害事象（安全性解析対象集団）：M16-098 試験

MedDRA 22.0 Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N = 182) (PYs = 237.6) Events (E/100 PYs)
Any adverse event	618 (260.1)
上咽頭炎	37 (15.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28 (11.8)
上気道感染	26 (10.9)
頭痛	16 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (5.1)
下痢	12 (5.1)
強直性脊椎炎	11 (4.6)
虹彩毛様体炎	10 (4.2)
高血圧	9 (3.8)
胃腸炎	8 (3.4)
インフルエンザ様疾患	8 (3.4)
気道感染	8 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.9)
気管支炎	7 (2.9)
消化不良	7 (2.9)
上腹部痛	6 (2.5)
関節痛	6 (2.5)
背部痛	6 (2.5)
潜伏結核	6 (2.5)
好中球減少症	6 (2.5)
尿路感染	6 (2.5)
ざ瘡	5 (2.1)
毛包炎	5 (2.1)
帯状疱疹	5 (2.1)
インフルエンザ	5 (2.1)
悪心	5 (2.1)
鼻炎	5 (2.1)
扁桃炎	5 (2.1)
体重増加	5 (2.1)

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 1.2.2.2

長期投与データのすべての有害事象（発現割合）を表 2.7.4.7-7 に示す。

2.7.4.2.1.3.2 M19-944 試験

二重盲検投与期

二重盲検投与期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 2%以上）を表 2.7.4-7 に示す。

二重盲検投与期で，ウパダシチニブ群で発現割合が高かった SOC 別の有害事象（発現割合 5%以上）は，感染症および寄生虫症（13.7%），胃腸障害（8.1%），代謝および栄養障害（6.2%），血液およびリンパ系障害（5.7%）及び臨床検査（5.2%）であった（2.7.6 項）。

プラセボ群では，感染症および寄生虫症が 11.5%，筋骨格系および結合組織障害が 8.6%，胃腸障害が 7.2%の被験者に認められた（2.7.6 項）。

いずれかの投与群で高頻度に認められた感染症および寄生虫症（発現割合 2%超）は，COVID-19（ウパダシチニブ群：7 例［3.3%］，プラセボ群：4 例［1.9%］）（以下同順）及び上咽頭炎（5 例［2.4%］，3 例［1.4%］）であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 1.2.2.1）。

発現割合が高かった PT 別の有害事象（発現割合 2%以上）は，ウパダシチニブ群では COVID-19（3.3%），頭痛（3.3%），好中球減少症（2.8%），高尿酸血症（2.4%）及び上咽頭炎（2.4%）であり，プラセボ群では関節痛（3.8%）及び下痢（2.4%）であった。

表 2.7.4-7. 二重盲検投与期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 2%以上）（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

MedDRA 24.0 Preferred Term	Placebo (N = 209) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)
COVID-19	4 (1.9)	7 (3.3)
頭痛	3 (1.4)	7 (3.3)
好中球減少症	1 (0.5)	6 (2.8)
高尿酸血症	0	5 (2.4)
上咽頭炎	3 (1.4)	5 (2.4)
下痢	5 (2.4)	3 (1.4)
関節痛	8 (3.8)	0

COVID-19 = coronavirus disease 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD = once daily
相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 1.3.6.1

26

長期投与データ

長期投与データで 100 人年あたりの発現率が 2 件 / 100 人年以上であった有害事象を表 2.7.4-8 に示す。

長期投与データで，100 人年あたりの発現率が高かった SOC 別の有害事象（10 件 / 100 人年以上）は，感染症および寄生虫症（52.1 件 / 100 人年），胃腸障害（19.7 件 / 100 人年），臨床検査（16.4 件 / 100 人年），血液およびリンパ系障害（14.5 件 / 100 人年）及び代謝および栄養障害（11.2 件 / 100 人年）であった（2.7.6 項）。高頻度に認められた感染症および寄生虫症（5 件 / 100 人年以上）は，COVID-19（8.2 件 / 100 人年）及び上咽頭炎（5.2 件 / 100 人年）であった（2.7.6 項）。100 人年あたりの発現率が高かった PT 別の有害事象（5 件 / 100 人年以上）は，COVID-19，好中球減少症及び上咽頭炎であった。COVID-19 関連有害事象については 2.7.4.2.1.9.1 項に記載する。

表 2.7.4-8. 長期投与データで 100 人年あたりの発現率が 2 件 / 100 人年以上であった有害事象（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

MedDRA 24.0 Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N = 414) (PYs = 268.7) Events (E/100PYs)
Any adverse event	453 (168.6)
COVID-19	22 (8.2)
好中球減少症	15 (5.6)
上咽頭炎	14 (5.2)
COVID-19 肺炎	12 (4.5)
頭痛	12 (4.5)
白血球減少症	12 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (3.7)
帯状疱疹	10 (3.7)
上気道感染	10 (3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.3)
高尿酸血症	7 (2.6)
悪心	7 (2.6)
アフタ性潰瘍	6 (2.2)
背部痛	6 (2.2)
副鼻腔炎	6 (2.2)

COVID-19 = coronavirus disease 2019; E = events; E/100PYs = Events per 100 patient-years; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PYs = patient-years; QD = once daily

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 1.2.2.2

27

長期投与データのすべての有害事象（発現割合）を表 2.7.4.7-53 に示す。

2.7.4.2.1.4 治験薬と関連ありの有害事象

2.7.4.2.1.4.1 M16-98 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群（29.0%）でプラセボ群（18.1%）と比較して高かった。ウパダシチニブ群で最も多く発現した治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4 例［4.3%］）であった（2.7.6 項）。

長期投与データ

長期投与データでは，治験責任（分担）医師によりウパダシチニブと関連ありと判断された有害事象は 186 件（78.3 件 / 100 人年）発現した。100 人年あたりの発現率が 5 件 / 100 人年以上であったウパダシチニブと関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，上咽頭炎及び上気道感染であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.4.2 M19-944 試験

二重盲検投与期

二重盲検投与期では，治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群（17.1%）でプラセボ群（12.0%）と比較して高かった。ウパダシチニブ群で最も多く発現した治験薬と関連ありの有害事象は，好中球減少症（6 例［2.8%］）であった（2.7.6 項）。

長期投与データ

長期投与データでは，治験責任（分担）医師によりウパダシチニブと関連ありと判断された有害事象は 155 件（57.7 件 / 100 人年）発現した。100 人年あたりの発現率が 3 件 / 100 人年以上であったウパダシチニブと関連ありの有害事象は，好中球減少症（15 件［5.6 件 / 100 人年］），白血球減少症（12 件［4.5 件 / 100 人年］），帯状疱疹（10 件［3.7 件 / 100 人年］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8 件［3.0 件 / 100 人年］）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.5 重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.5.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，高度の有害事象はプラセボ群の 2 例に認められ，ウパダシチニブ群では認められなかった（表 2.7.4.7-8）。

長期投与データ

長期投与データで認められた高度の有害事象は，回転性めまい，虹彩毛様体炎，多発骨折，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，筋骨格硬直，舌扁平上皮癌及び高血圧緊急症の 7 件（2.9 件 / 100 人年）であった（表 2.7.4.7-9）。このうち，重篤な有害事象は，多発骨折，舌扁平上皮癌及び高血圧緊急症であった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.1.2）。いずれの事象も，高度な有害事象として報告されたのは 1 回のみであった。

2.7.4.2.1.5.2 M19-944 試験

二重盲検投与期

二重盲検投与期では，高度の有害事象はウパダシチニブ群の 7 例（3.3%）及びプラセボ群の 8 例（3.8%）に認められた。ウパダシチニブ群で，高度の COVID-19 及び COVID-19 肺炎がそれぞれ 3 例（1.4%）及び 2 例（0.9%）に認められた。プラセボ群では高度の軸性脊椎関節炎が 2 例（1.0%）に認められた。その他の高度の有害事象の発現例数は各群 1 例であった（表 2.7.4.7-54）。

長期投与データ

長期投与データでは，高度の有害事象は 34 件（12.7 件 / 100 人年）認められた。2 件以上報告された高度な有害事象は，COVID-19（5 件），COVID-19 肺炎（4 件），好中球減少症（3 件），子宮平滑筋腫（2 件）及び尿管結石症（2 件）であった（表 2.7.4.7-55）。

2.7.4.2.1.6 死亡

M16-098 試験では，データカットオフ日までに死亡は認められなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.5.3.1，Table 14.3　2.5.3.2 及び Appendix 16.2　7.2）。

M19-944 試験では，データカットオフ日までに死亡が 1 件認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.3.2）。当該被験者（被験者番号[redacted]）は，警察の報告で自殺とされた高所からの転落による多発性外傷のため，非盲検継続投与期に死亡した（表 2.7.4.7-56 及び M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.5.5）。当該被験者に関する叙述は，2.7.6 項に示した。

29

2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.7.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-10 に示す。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，ウパダシチニブ群の 1 例（1.1%）（治験責任［分断］医師により治験薬と関連なしと判断された変形性脊椎症）及びプラセボ群の 1 例（1.1%）（治験責任［分担］医師により治験薬と関連ありと判断された心血管障害）に重篤な有害事象が発現した。

変形性脊椎症を発現したウパダシチニブ群の 1 例には，頸部脊椎症の病歴があり，嚥下障害を訴えていた。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）で，頸椎に重度の脊椎症並びに気管及び食道のずれが認められ，外科的介入が必要とされた。治験薬の投与は中断された。当該被験者に関する叙述は，2.7.6 項に示した。

治験薬と関連ありと判断された心血管障害を発現したプラセボ群の 1 例には，心筋梗塞の家族歴があった。当該被験者に関する叙述は，2.7.6 項に示した。

長期投与データ

長期投与データの重篤な有害事象の要約を表 2.7.4-9 に示し，一覧を表 2.7.4.7-11 に示す。

長期投与データでは，12 例に 14 件（5.9 件 / 100 人年）の重篤な有害事象が認められた。ウパダシチニブと関連ありと判断された事象はなかった。重篤な有害事象のうち，高度の事象は多発骨折，舌扁平上皮癌及び高血圧緊急症であった。12 例中 2 例は，重篤な有害事象（片側錯感覚及び舌扁平上皮癌）により治験薬の投与を中止した。

ウパダシチニブを投与され，重篤な有害事象を発現した全被験者に関する叙述は，2.7.6 項に示した。

表 2.7.4-9. 長期投与データの重篤な有害事象（安全性解析対象集団）：M16-098 試験

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N = 182) (PYs = 237.6) Events (E/100PYs)
Any adverse event	14 (5.9)
耳および迷路障害	1 (0.4)
頭位性回転性めまい	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.3)
顔面骨骨折	1 (0.4)
多発骨折	1 (0.4)
橈骨骨折	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.3)
変形性関節症	1 (0.4)
関節周囲炎	1 (0.4)
変形性脊椎症	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)
舌扁平上皮癌	1 (0.4)
神経系障害	2 (0.8)
片側錯感覚	1 (0.4)
失神	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	2 (0.8)
良性前立腺肥大症	1 (0.4)
子宮脱	1 (0.4)
血管障害	2 (0.8)
大動脈拡張	1 (0.4)
高血圧緊急症	1 (0.4)

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.1.2

2.7.4.2.1.7.2 M19-944 試験

二重盲検投与期

二重盲検投与期の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.7-57 に示す。

二重盲検投与期では，ウパダシチニブ群の 6 例（2.8%）及びプラセボ群の 1 例（0.5%）に重篤な有害事象が発現した。ウパダシチニブ群で認められた重篤な有害事象は，COVID-19 肺炎（4 例［1.9%］），ぶどう膜炎（1 例［0.5%］），急性胆管炎（1 例［0.5%］）及び COVID-19（1 例［0.5%］）であった。

31

プラセボ群の 1 例に認められた重篤な有害事象は投与 14 日目に発現した扁桃癌（左扁桃の扁平上皮癌）であった。重症度は中等度であり，治験薬と関連なしと判断され，治験薬の投与は中止された。ウパダシチニブ群で認められた COVID-19 及び COVID-19 肺炎はいずれも治験薬と関連なしと判断された。ぶどう膜炎は，中等度で治験薬と関連なしと判断され，治験薬の投与は変更されなかった。急性胆管炎は，高度で治験薬と関連なしと判断され，治験薬の投与は中断された（表 2.7.4.7-58）。

重篤な有害事象を発現した全被験者に関する叙述は，2.7.6 項に示した。

長期投与データ

長期投与データの重篤な有害事象の要約を表 2.7.4-10 に示し，一覧を表 2.7.4.7-58 に示す。

長期投与データでは，28 件（10.4 件 / 100 人年）の重篤な有害事象が認められた。ウパダシチニブと関連ありと判断された事象は 5 件（子宮平滑筋腫［被験者番号 [redacted]］，ぶどう膜炎［被験者番号 [redacted]］，播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染［被験者番号 [redacted]］，リンパ増殖性障害［被験者番号[redacted]］及び肺塞栓症［被験者番号[redacted]］）であった。

2 例は重篤な有害事象（食道静脈瘤及び肺塞栓症）により治験薬の投与を中止した。

ウパダシチニブを投与され，重篤な有害事象を発現した全被験者に関する叙述は，2.7.6 項に示した。

表 2.7.4-10. 長期投与データの重篤な有害事象（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N = 414) (PYs = 268.7) Events (E/100PYs)
Any adverse event	28 (10.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)
失血性貧血	1 (0.4)
眼障害	3 (1.1)
虹彩毛様体炎	1 (0.4)
ぶどう膜炎	2 (0.7)
胃腸障害	2 (0.7)
上部消化管出血	1 (0.4)
食道静脈瘤	1 (0.4)
肝胆道系障害	2 (0.7)
急性胆管炎	1 (0.4)
胆石症	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	13 (4.8)
COVID-19	3 (1.1)
COVID-19 肺炎	7 (2.6)
合併症を伴う虫垂炎	1 (0.4)
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.4)
腹膜炎	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)
多発性外傷	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.1)
基底細胞癌	1 (0.4)
リンパ増殖性障害	1 (0.4)
子宮平滑筋腫	1 (0.4)
腎および尿路障害	2 (0.7)
尿管結石症	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)
肺塞栓症	1 (0.4)

COVID-19 = coronavirus disease 2019; E = events; E/100PYs = Events per 100 patient-years; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PYs = patient-years; QD = once daily

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.1.2

2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.8.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群（2 例［2.2%］）及びプラセボ群（3 例［3.2%］）で同程度であった（表 2.7.4.7-12）。ウパダシチニブ群で認められた事象は，中耳炎及び筋肉痛（各 1 例）であり，プラセボ群で認められた事象は，消化不良，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び環軸椎不安定（各 1 例）であった。筋肉痛を発現した被験者（被験者番号 [redacted]）に，CPK 増加の併発はなかった。ウパダシチニブ群の被験者では，治験薬の投与中止に至った臨床検査値に関する有害事象は認められなかった。

長期投与データ

長期投与データの治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-11 に示す。

長期投与データでは，治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 件（6.3 件 / 100 人年）認められた。頭痛 2 件を除き，治験薬の投与中止に至った有害事象の報告件数は各 1 件であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは，データカットオフ日時点で持続中であった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.5.4.2）。

表 2.7.4-11. 長期投与データの治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）：M16-098 試験

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib15 mg QD (N = 182) (PYs = 237.6) Events (E/100PYs)
Any adverse event	15 (6.3)
耳および迷路障害	1 (0.4)
回転性めまい	1 (0.4)
眼障害	1 (0.4)
虹彩毛様体炎	1 (0.4)
胃腸障害	2 (0.8)
アフタ性潰瘍	1 (0.4)
下痢	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)
治療非遵守	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	2 (0.8)
帯状疱疹	1 (0.4)
中耳炎	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8)
椎間板突出	1 (0.4)
筋肉痛	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)
舌扁平上皮癌	1 (0.4)
神経系障害	3 (1.3)
頭痛	2 (0.8)
片側錯感覚	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)
良性前立腺肥大症	1 (0.4)
血管障害	1 (0.4)
血管炎	1 (0.4)

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.2.2

2.7.4.2.1.8.2 M19-944 試験

二重盲検投与期

二重盲検投与期では，治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群の 3 例（1.4%）に認められ，ウパダシチニブ群では認められなかった（表 2.7.4.7-59）。1 例（被験者番号 [redacted]）は高度の鼡径ヘルニアを発現し，治験薬と関連なしと判断された。1 例（被験者番号 [redacted]）は中等度の関節痛及び背部痛を発現し，治験薬と関連ありと判断された（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.5.3）。1 例（被験者番号 [redacted]）は中等度の扁桃癌（左扁桃の扁平上皮癌）を発現し，治験薬と関連なしと判断された。

長期投与データ

長期投与データの治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-12 に示す。

長期投与データでは，ウパダシチニブを投与された被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象が 3 件（1.1 件 / 100 人年）認められた。認められた事象は，貧血（被験者番号 [redacted]）（治験薬と関連あり，データカットオフ日時点で持続中），食道静脈瘤（被験者番号 [redacted]）（治験薬と関連なし）及び肺塞栓症（被験者番号 [redacted]）（治験薬と関連あり）であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.5.3）。

ウパダシチニブを投与され，治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した全被験者に関する叙述は，M19-944 試験中間 CSR 14.3 3 項に示した。

表 2.7.4-12. 長期投与データの治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N = 414) (PYs = 268.7) Events (E/100PYs)
Any adverse event	3 (1.1)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)
貧血	1 (0.4)
胃腸障害	1 (0.4)
食道静脈瘤	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)
肺塞栓症	1 (0.4)

E = events; E/100PYs = Events per 100 patient-years; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PYs = patient-years; QD = once daily

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.2.2

2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

すべての特に注目すべき有害事象について以下に示す。特に注目すべき有害事象は M16-098 試験統計解析計画書 10.2.1.6 項及び M19-944 試験統計解析計画書 9.2.1.4 項に規定されており，M16-098 試験での変更については M16-098 試験中間 CSR 9.6.2 項に示した。特に注目すべき有害事象は，他の JAK 阻害薬で報告された安全性の懸念，ウパダシチニブの非臨床試験及びその他の臨床開発プログラムにおける所見，並びに新規低分子医薬品の一般的な規制上の懸念に基づき設定した。強直性脊椎炎データベース内の安全性上注目すべき有害事象は，MedDRA SMQ / CMQ，及び MedDRA PT に基づき特定し，レビューを行った。

M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）に発現した特に注目すべき有害事象を表 2.7.4-13 に示す。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，特に注目すべき有害事象として日和見感染，薬物性肝障害，好中球減少症及び CPK 増加が認められた。ウパダシチニブ群では，プラセボ群と比較して薬物性肝障害及び CPK 増加の発現割合が高かった。重篤な感染症，結核，帯状疱疹，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌［以下「NMSC」］及びリンパ腫を含む），消化管穿孔，貧血，リンパ球減少症，腎機能障害，主要心血管系事象と評価判定された事象，他の心血管系事象と評価判定された事象，静脈血栓塞栓症と評価判定された事象は認められなかった。

表 2.7.4-13. 第 1 ピリオドで発現した特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）：M16-098 試験

AESI Category	Placebo (N = 94) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 93) n (%)	Upadacitinib - Placebo (95% CI)[a]
日和見感染	0	1 (1.1)	1.1 (–1.0, 3.2)
薬物性肝障害	2 (2.1)	5 (5.4)	3.2 (–2.2, 8.7)
好中球減少症	0	1 (1.1)	1.1 (–1.0, 3.2)
クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加	2 (2.1)	8 (6.6)	6.5 (0.1, 12.9)

AESI = adverse event of special interest

a. The point estimate and 95% CI are using Poisson assumption and normal approximation using separate group variance.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.2.1

長期投与データの特に注目すべき有害事象を表 2.7.4-14 に示す。

長期投与データでは，特に注目すべき有害事象として日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く），帯状疱疹，悪性腫瘍（NMSC 及びリンパ腫を除く），薬物性肝障害，貧血，リンパ球減少症，好中球減少症及び CPK 増加が認められた。長期投与データで，100 人年あたりの発現率が最も高かった特に注目すべき有害事象は，CPK 増加及び薬物性肝障害であった（それぞれ

37

11.8 件 / 100 人年及び 10.1 件 / 100 人年）。重篤な感染症，活動性結核，NMSC，リンパ腫，消化管穿孔，腎機能障害，主要心血管系事象と評価判定された事象，他の心血管系事象と評価判定された事象，静脈血栓塞栓症と評価判定された事象は認められなかった。

表 2.7.4-14. 長期投与データの特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）：M16-098 試験

AESI Category	Any Upadacitinib 15 mg QD (N = 182) (PYs = 237.6) Events (E/100PYs)	Point Estimate 95% CI[a]
Exposure-adjusted Event Rate		
クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加	28 (11.8)	11.8 (7.8, 17.0)
薬物性肝障害	24 (10.1)	10.1 (6.5, 15.0)
好中球減少症	7 (2.9)	2.9 (1.2, 6.1)
帯状疱疹	5 (2.1)	2.1 (0.7, 4.9)
貧血	3 (1.3)	1.3 (0.3, 3.7)
リンパ球減少症	2 (0.8)	0.8 (0.1, 3.0)
日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）	2 (0.8)	0.8 (0.1, 3.0)
悪性腫瘍（疑いも含む）	1 (0.4)	0.4 (0.0, 2.3)
悪性腫瘍	1 (0.4)	0.4 (0.0, 2.3)
非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く悪性腫瘍	1 (0.4)	0.4 (0.0, 2.3)

AESI = adverse event of special interest

a. 95% CI are calculated based on the exact method for the Poisson mean.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.2.2

長期投与データの特に注目すべき有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4.7-13 に示す。

M19-944 試験

二重盲検投与期に発現した特に注目すべき有害事象を表 2.7.4-15 に示す。

二重盲検投与期では，特に注目すべき有害事象として重篤な感染症，悪性腫瘍，薬物性肝障害，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症及び帯状疱疹が認められた。ウパダシチニブ群では，プラセボ群と比較して重篤な感染症の発現割合が高かった。いずれの投与群でも，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く），NMSC，リンパ腫，腎機能障害，活動性結核，消化管穿孔，主要心血管系事象と評価判定された事象，他の心血管系事象と評価判定された事象，静脈血栓塞栓症と評価判定された事象は認められなかった。

表 2.7.4-15. 二重盲検投与期に発現した特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

AESI Category	Placebo (N = 209) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)	Upadacitinib - Placebo % (95% CI)[a]
Subjects with any treatment-emergent			
重篤な感染症	0 (0.0)	5 (2.4)	2.4 (0.3, 4.4)
悪性腫瘍（疑いも含む）	1 (0.5)	0 (0.0)	-0.5 (-1.4, 0.5)
悪性腫瘍	1 (0.5)	0 (0.0)	-0.5 (-1.4, 0.5)
NMSC を除く悪性腫瘍	1 (0.5)	0 (0.0)	-0.5 (-1.4, 0.5)
薬物性肝障害	2 (1.0)	6 (2.8)	1.9 (-0.7, 4.5)
貧血	1 (0.5)	3 (1.4)	0.9 (-0.9, 2.8)
好中球減少症	2 (1.0)	6 (2.8)	1.9 (-0.7, 4.5)
リンパ球減少症	2 (1.0)	1 (0.5)	-0.5 (-2.1, 1.1)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (0.9)	0.9 (-0.4, 2.3)

AESI = adverse event of special interest; CI = confidence interval; NMSC = non-melanoma skin cancer; QD = once daily

a. The point estimate and 95% CI are calculated based on the normal approximation and separate group variance.

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.2.1

長期投与データの特に注目すべき有害事象を表 2.7.4-16 に示す。

データカットオフ日までに，特に注目すべき有害事象として重篤な感染症，悪性腫瘍，NMSC，リンパ腫，薬物性肝障害，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，帯状疱疹及び静脈血栓塞栓症と評価判定された事象が認められた。長期投与データで，100 人年あたりの発現率が最も高かった特に注目すべき有害事象は薬物性肝障害であった。日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く），悪性腫瘍（NMSC を除く），腎機能障害，活動性結核，消化管穿孔，主要心血管系事象と評価判定された事象，他の心血管系事象と評価判定された事象は認められなかった。

表 2.7.4-16. 長期投与データの特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

AESI Category	Any Upadacitinib 15 mg QD (N = 414) (PYs = 268.7) Events (E/100PYs)	Point Estimate E/100PYs (95% CI)[a]
Exposure-adjusted event rate		
重篤な感染症	16 (6.0)	6.0 (3.4, 9.7)
悪性腫瘍（疑いも含む）	2 (0.7)	0.7 (0.1, 2.7)
悪性腫瘍	1 (0.4)	0.4 (0.0, 2.1)
非黒色腫皮膚癌（NMSC）	1 (0.4)	0.4 (0.0, 2.1)
リンパ腫[b]	1 (0.4)	0.4 (0.0, 2.1)
薬物性肝障害	30 (11.2)	11.2 (7.5, 15.9)
貧血	10 (3.7)	3.7 (1.8, 6.8)
好中球減少症	16 (6.0)	6.0 (3.4, 9.7)
リンパ球減少症	3 (1.1)	1.1 (0.2, 3.3)
帯状疱疹	11 (4.1)	4.1 (2.0, 7.3)
静脈血栓塞栓症と評価判定された事象[c]	1 (0.4)	0.4 (0.0, 2.1)

AESI = adverse event of special interest; CI = confidence interval; E = events; PYs = patient-years; QD = once daily

a. 95% CI are calculated based on the exact method for the Poisson mean.

b. 1 treatment-emergent event of lymphocyte morphology abnormal was reported for subject [redacted] and was not a confirmed case of lymphoma.

c. Include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.2.2

長期投与データの特に注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4.7-60（例 / 100 人年）及び表 2.7.4.7-61（発現割合）に示す。

2.7.4.2.1.9.1 重篤な感染症

M16-098 試験では重篤な感染症は認められなかった。以下に M19-944 試験の結果を示す。

二重盲検投与期

二重盲検投与期では，ウパダシチニブ群の 5 例に重篤な感染症（COVID-19 肺炎：4 例，COVID-19：1 例［当該被験者は COVID-19 肺炎も発現］，ぶどう膜炎：1 例）が認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.4.1.2.1）。

上述の COVID-19 関連有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。COVID-19 関連有害事象が認められた 4 例はいずれも，高齢，男性，肥満，高血圧の病歴及び／又は COVID-19 感染者との濃厚接触を含むいずれかのリスク因子を有していた。すべての COVID-19 関連有害

40

事象は回復した。本試験では，重篤な COVID-19 関連有害事象がウパダシチニブ群でプラセボ群と比較して高頻度に認められたものの，ウパダシチニブの臨床プログラムにおける COVID-19 の全データ（社内データ）を評価した結果，継続中の世界的大流行下で，ウパダシチニブ投与による COVID-19 感染リスクの明らかな増加は認められなかった。

Nationally Notifiable Disease Surveillance System 試験[2]によると，米国の一般集団では，2020 年 2 月から 9 月までの期間に COVID-19 患者の約 14%が入院に至った。Optum COVID-19 electronic health records データベースの社内解析の結果，重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2 関連の感染を伴う米国の一般集団において，強直性脊椎炎患者 409 例を含む 499,772 例の COVID-19 患者が特定された。高度の COVID-19（入院又は COVID-19 診断後 30 日以内の死亡の組合せと定義）発症リスク，各入院の転帰及び死亡について，強直性脊椎炎患者と一般集団を比較した結果，年齢及び性別で調整した高度の COVID-19 発症リスクは，COVID-19 患者全体では 9.7%であり，強直性脊椎炎を有する COVID-19 患者では 7.2%であった。また，年齢及び性別で調整した死亡リスクは，COVID-19 患者全体では 1.7%，強直性脊椎炎を有する COVID-19 患者では 1.2%であり，年齢及び性別で調整した入院リスクは，COVID-19 患者全体では 6.9%，強直性脊椎炎を有する COVID-19 患者では 10.9%であった（社内データ）。

ウパダシチニブの臨床試験で認められた重篤又は高度の COVID-19 の発現割合は，一般集団での発現割合の範囲内であった。人口統計学的特性，地理的分布及びリスク因子は，ウパダシチニブを投与され COVID-19 が認められた被験者と一般集団で類似していた。

ぶどう膜炎を発現した被験者は，左眼のぶどう膜炎の病歴を有し，ぶどう膜炎は治験薬と関連なしと判断された。

長期投与データ

長期投与データの重篤な感染症を表 2.7.4-17 に示す。

長期投与データでは，重篤な感染症が累計 16 件（6.0 件 / 100 人年）認められた。16 件中 10 件は COVID-19 肺炎（7 件）及び COVID-19（3 件）であり，いずれも治験薬と関連なしと判断された（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.6.1.2）。COVID-19 関連有害事象はいずれも回復した。播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染及び 1 件のぶどう膜炎は治験薬と関連ありと判断された。重篤な感染症により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。重篤な感染症は，2 件（播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染及びぶどう膜炎）を除き本試験中に回復した。

表 2.7.4-17. 長期投与データの重篤な感染症（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N = 414) (PYs = 268.7) Events (E/100PYs)
Any adverse event	16 (6.0)
眼障害	3 (1.1)
虹彩毛様体炎	1 (0.4)
ぶどう膜炎	2 (0.7)
感染症および寄生虫症	13 (4.8)
COVID-19	3 (1.1)
COVID-19 肺炎	7 (2.6)
合併症を伴う虫垂炎	1 (0.4)
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.4)
腹膜炎	1 (0.4)

COVID-19 = coronavirus disease 2019; E/100PYs = Events per 100 patient-years; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PYs = patient-years; QD = once daily

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.1.2.2

結論：発現した重篤な感染症の種類は，症状が長期にわたる強直性脊椎炎患者で予測されるもの，COVID-19 の世界的大流行を反映したもの又はウパダシチニブ投与で予測されるものと一致していた。

2.7.4.2.1.9.2 日和見感染

M19-944 試験では日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は認められなかった。以下に M16-098 試験の結果を示す。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，ウパダシチニブ群の 1 例に中等度の食道カンジダ症が発現した。当該被験者は 6[redacted] 歳男性であり，胃食道逆流症の病歴を有していた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.6.1.2.1 及び Appendix 16.2　4.2.1）。

長期投与データ

長期投与データでは，非重篤な日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）が 2 件（0.8 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4.7-14）。第 1 ピリオドで食道カンジダ症を発現した 1 例に，第 2 ピリオド（投与 246 日目）でも別の中等度の食道カンジダ症が発現した（M16-098 試験中間 CSR

42

Table 14.3 2.6.1.2.2）。いずれの事象も治験薬の投与中断後，治療を受け回復し，治験薬の投与が再開された。

結論：M16-98 試験では，1 例に 2 件の非重篤な食道カンジダ症が認められた。両事象は治療後に回復した。

2.7.4.2.1.9.3 帯状疱疹

2.7.4.2.1.9.3.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，帯状疱疹は認められなかった（表 2.7.4-13）。

長期投与データ

長期投与データでは，帯状疱疹が 4 例に 5 件（2.1 件 / 100 人年）発現した。いずれの帯状疱疹も治験薬と関連ありと判断されたが，非重篤であった。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は 1 件のみであった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.5.2.2）。重症度はいずれも軽度又は中等度であり，発現は 1 分節に限定されていた（CSS 用解析 Table 2.4 3）。

結論：M16-098 試験では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は 2.1 件 / 100 人年であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり，発現は 1 分節に限定されていた。

2.7.4.2.1.9.3.2 M19-944 試験

二重盲検投与期

二重盲検投与期では，帯状疱疹がウパダシチニブ群の日本人被験者 2 例に認められた（表 2.7.4-15 及び表 2.7.4.7-73）。重症度は軽度又は中等度で，いずれも非重篤であった。いずれも治験薬の投与中断に至った（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.8）。プラセボ群では帯状疱疹は認められなかった。

長期投与データ

長期投与データでは，帯状疱疹がウパダシチニブを 1 回以上投与された 11 例に累計 11 件（4.1 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-16，表 2.7.4.7-62 及び M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.8）。多くは軽度又は中等度であり，非重篤であった。治験薬の投与の変更又は投与中止に至った帯状疱疹はなく，いずれもウパダシチニブと関連ありと判断された。帯状疱疹の発現は，1 件を除き 1 分節に限定されていた。複数の分節に発現した 1 件の事象は播種性水痘帯状

疱疹ウイルス感染であり，高度かつ重篤であった。詳細を以下に示す。当該事象に関する叙述は 2.7.6 項に示した。

- 6[redacted] 歳（試験開始時）の日本人男性被験者（被験者番号 [redacted]）は，糖尿病の病歴を有しており，ウパダシチニブ投与 369 日目（試験全体で投与 463 日目）に皮膚以外には症状のない播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染を発現した。被験者は，左腕内側から顔及び背中に広がる発疹を認め，痛みの増加と水疱も認めた。受診時に，発疹は左側の V1，V2，V3，T1，T2，T3，L2，L4 及び右側の V1，T2，L2 を含む複数の分節に確認された。被験者は播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染と診断され入院し，アシクロビルの静脈内投与及び鎮痛剤による治療を受けた。治験薬の投与は中断され，治験責任（分担）医師は播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染を治験薬と関連ありと判断した。発疹と痛みは改善し，被験者は有害事象発現から 12 日後に退院した。被験者は，水疱瘡の病歴を有し，帯状疱疹ワクチンは未接種であった。

結論：M19-944 試験では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は 4.1 件 / 100 人年であった。重症度は 11 件中 10 件で軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止に至った帯状疱疹はなかった。

2.7.4.2.1.9.4 悪性腫瘍

2.7.4.2.1.9.4.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，悪性腫瘍（NMSC 及びリンパ腫を含む）は認められなかった（表 2.7.4-13）。

長期投与データ

長期投与データでは，悪性腫瘍として重篤な舌扁平上皮癌が 1 件（0.4 件 / 100 人年）認められ，治験薬と関連なしと判断された（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.1.4.2，Table 14.3 2.6.1.3.2，Table 14.3 2.6.2.2.2）。当該事象は生検で確認され，ステージ IVa の悪性腫瘍と診断された（ステージ T4a N2c M0）。当該被験者は 6[redacted] 歳で喫煙歴があり（40 年間 1 日あたりの喫煙量が 1 パック；M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2 4.3），当該事象診断前のウパダシチニブの曝露期間は 5 ヵ月未満であった（M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2 5.1.1）。当該被験者に関する叙述は，2.7.6 項に示した。

結論：M16-098 試験では，治験薬と関連なしと判断された舌扁平上皮癌が 1 件（0.4 件 / 100 人年）認められた。NMSC 又はリンパ腫は認められなかった。

44

2.7.4.2.1.9.4.2 M19-944 試験

二重盲検投与期

二重盲検投与期では，悪性腫瘍として扁桃癌がプラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）に認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.4.2.2.1）。投与 14 日目に重篤で重症度が中等度の扁桃癌（左扁桃の扁平上皮癌）が報告され，治験薬と関連なしと判断され，治験薬の投与は中止された（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.2.2）。NMSC 又はリンパ腫は認められなかった（表 2.7.4-15）。ウパダシチニブ群では悪性腫瘍は認められなかった。

長期投与データ

長期投与データでは，悪性腫瘍として基底細胞癌（NMSC に該当）がウパダシチニブを投与された 1 例に認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.4.2.2.2）。

- 6[redacted] 歳（試験開始時）男性被験者（被験者番号 [redacted]）は，ウパダシチニブ投与 106 日目（試験全体で投与 206 日目）に基底細胞癌を発現した。皮膚科受診時に，被験者の右鼻部の皮膚にいぼ状の病変が認められた。皮膚生検及び病変の完全切除が行われ，基底細胞癌は 24 日後に回復したと判断された。治験薬の投与は中断された。治験責任（分担）医師は，基底細胞癌は軽度であり，治験薬と関連なしと判断した。治験責任（分担）医師は，病因として日光曝露の可能性を挙げた。

当該被験者に関する叙述は，2.7.6 項に示した。

悪性腫瘍リンパ腫 SMQ に含まれるリンパ球形態異常が 1 例（被験者番号 [redacted]）に認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.2.5）。当該事象は非重篤であり，1 回の臨床検査結果に基づくものであり，リンパ腫とは確認されなかった。当該事象は治験薬の投与中断に至り，軽度で治験薬と関連なしと判断された。再検査が行われ，事象は投与 138 日目に回復したと判断された。治験薬の投与再開後に事象の再発はなかった。

長期投与データの悪性腫瘍（疑いも含む）の 100 人年あたりの発現率を表 2.7.4.7-63 に示した。

結論：M19-944 試験では，悪性腫瘍（NMSC）がウパダシチニブを投与された 1 例に 1 件認められ，治験薬と関連なしと判断された。

2.7.4.2.1.9.5 薬物性肝障害

2.7.4.2.1.9.5.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，薬物性肝障害の発現割合はウパダシチニブ群（5.4%）でプラセボ群（2.1%）と比較して高かった（表 2.7.4-13）。ウパダシチニブ群では，非重篤な薬物性肝障害が 5 例に 7 件認められた。薬物性肝障害は，いずれも無症状の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又は肝酵素上

45

昇であり，いずれも治験薬の投与中止には至らなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.2.4.1）。重症度は，5 件が軽度，2 件が中等度であった。

投与 14 週時では，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）のベースラインからの増加量（平均値）が，ウパダシチニブ群（いずれも 5.8 U/L）でプラセボ群（ALT：–2.7 U/L，AST：–1.4 U/L）と比較して大きかった（表 2.7.4.7-15）。ALT / AST 増加の多くは，基準値上限（以下「ULN」）の 3 倍未満であった（M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2 8.2.1）。ULN の 5 倍以上の AST 及び ULN の 2 倍以上の総ビリルビンがウパダシチニブ群で各 1 例に認められた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 4.3.2.1）。Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST ≥ 5 × ULN）が認められた本被験者（被験者番号 [redacted]）の詳細は，次の長期投与データの項に記載した。

長期投与データ

長期投与データでは，薬物性肝障害がウパダシチニブを投与された 15 例（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.2.3）に 24 件（10.1 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-14）。いずれも非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.2.4.2）。

最も多く認められた薬物性肝障害は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（12 件［5.1 件 / 100 人年］），次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7 件［2.9 件 / 100 人年］）であった（表 2.7.4.7-16）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 8 件及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 4 件は，治験薬と関連ありと判断された。次いで多く認められた薬物性肝障害は脂肪肝（4 件［1.7 件 / 100 人年］）であり，いずれも治験薬と関連なしと判断された（表 2.7.4.7-17）。

投与 64 週時までをとおして，ウパダシチニブを投与された被験者において ALT，AST 及びビリルビンのベースラインからの増加（平均値）が認められた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 4.1.2.2）。潜在的に臨床的に意義のある Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加が各 1 例に認められた：

- 1 例（被験者番号 [redacted]）に Grade 3（≥ 5 × ULN）の ALT 増加が 1 回認められたが，その後の来院では正常値に回復していた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 4.5.2）。
- 別の 1 例（被験者番号 [redacted]）に Grade 3（≥ 5 × ULN）の AST 増加が異なる 2 回の来院時に認められた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 4.5.2）。最初の Grade 3 の AST 増加（188 U/L）は投与 99 日目に認められ，その後 Grade 3 未満に減少した。投与 280 日目には，2 回目の Grade 3 の AST 増加（263 U/L）が認められ，その後の来院では Grade 2 以下の AST 増加が認められた。AST 増加は，有害事象として報告されず，治験薬の投与中断には至らなかった（M16-098 試験中間 CSR 12.3.2.3 項）。当該被験者は，AST 増加の病歴を有し（M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2 4.2.1），試験登録時の AST は，ULN の 2 倍未満（61 U/L）であった

（M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2　8.2.1）。治験責任（分担）医師は，AST 増加をアルコール摂取と関連ありと判断した。

いずれの被験者も Hy's law の生化学的基準には該当しなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　4.3.2.2）。

結論：発現した薬物性肝障害の多くは一過性であり，無症状のトランスアミナーゼ増加（軽度又は中等度）であった。いずれも非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった。ULN の 5 倍以上の ALT 及び AST が各 1 例に認められたものの，治験薬の投与を中断することなく正常値又はベースライン値付近まで減少した。

2.7.4.2.1.9.5.2　M19-944 試験

二重盲検投与期

二重盲検投与期の薬物性肝障害を表 2.7.4-18 に示す。

投与 14 週時では，ALT 及び AST のベースラインからの増加量（平均値）が，ウパダシチニブ群（ALT：0.6 U/L，AST：2.7 U/L）でプラセボ群（ALT：–1.2 U/L，AST：–0.8 U/L）と比較して大きかった（表 2.7.4.7-64）。

二重盲検投与期では，薬物性肝障害の発現割合はウパダシチニブ群（2.8%）でプラセボ群（1.0%）と比較して高かった。ウパダシチニブ群では，薬物性肝障害の多くは重症度が軽度であり，治験薬と関連ありと判断された。重篤な事象又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.3.2.1）。

表 2.7.4-18.　二重盲検投与期の薬物性肝障害（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 209) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)
Any adverse event	2 (1.0)	6 (2.8)
臨床検査	2 (1.0)	6 (2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	3 (1.4)
肝酵素上昇	0	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	1 (0.5)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD = once daily
相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.3.1.1

47

長期投与データ

長期投与データの薬物性肝障害を表 2.7.4-19 に示す。

長期投与データでは，薬物性肝障害がウパダシチニブを投与された 15 例（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　1.1.2.3）に累計 30 件（11.2 件 / 100 人年）認められた。薬物性肝障害の多くは非重篤，軽度であり，半数は治験薬と関連ありと判断された（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.3.2.2）。非重篤な門脈圧亢進症，肝嚢胞及び肝腫瘤とともに，1 件の重篤な食道静脈瘤（被験者番号 [redacted]）が発現し，高度で治験薬と関連なしと判断され，治験薬の投与中止に至った（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.6.3）。その他の薬物性肝障害は治験薬の投与中止には至らなかった。

表 2.7.4-19.　長期投与データの薬物性肝障害（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N = 414) (PYs = 268.7) Events (E/100PYs)
Any adverse event	30 (11.2)
胃腸障害	1 (0.4)
食道静脈瘤	1 (0.4)
肝胆道系障害	6 (2.2)
肝嚢胞	1 (0.4)
肝腫瘤	1 (0.4)
脂肪肝	2 (0.7)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.4)
門脈圧亢進症	1 (0.4)
臨床検査	23 (8.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (3.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.7)

E = events; E/100PYs = Events per 100 patient-years; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PYs = patient-years; QD = once daily

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.3.1.2

長期投与データでは，Grade 3 以上の ALT 増加が 3/394 例（0.8%），Grade 3 以上の AST 増加が 5/394 例（1.3%），Grade 3 以上のビリルビン増加が 2/394 例（0.5%）に認められた（表 2.7.4.7-65）。これらが認められた被験者の多くは，関連する病歴（脂肪肝，慢性肝炎）を有し

ていたか，肝酵素の増加に影響した可能性のある重篤な有害事象（胆管炎，胆石症，閉塞性黄疸）を併発していたか，又は肝酵素を増加させる可能性のある併用薬（sulfasalazine，NSAID 等）を使用していた。

ウパダシチニブを投与された 1 例が Hy's law の生化学的基準に該当した（CSS 用解析［M19-944 試験］Figure 2.5　1）。当該被験者は，急性胆管炎との診断が確認され，Hy's law に該当しないと判断された。当該被験者の詳細を以下に示す。

- 6[redacted] 歳女性被験者（被験者番号 [redacted]）は，投与 42 日目に突発的な右上腹部の鈍痛，食欲不振，悪心，嘔吐，茶色の尿及び腹部膨満を認めた。被験者は胃腸科を外来受診し，臨床検査により肝酵素の増加（ALT 639 IU/L，AST 237 IU/L，ビリルビン 4.7 mg/dL）が認められ，腹部の超音波検査により胆石及びポリープが認められた。緊急治療室へ移動し，腹部 CT にて総胆管の拡張を伴わない胆石が認められた。内視鏡的逆行性胆管膵管造影が実施され，総胆管の胆砂と胆石の可能性が認められた。その後，内視鏡的膵管口切開術により総胆管の胆砂と胆石（a passing stone）の除去が行われた。被験者は退院した。治験薬の投与は中断され，事象は投与 71 日目に回復した。治験責任（分担）医師は，事象を治験薬と関連なしと判断した。被験者は，胆石及びポリープの潜在的リスク因子を有していた。

当該被験者に関する叙述は，2.7.6 項に示した。

結論：Hy's law は認められなかった。

2.7.4.2.1.9.6　貧血

2.7.4.2.1.9.6.1　M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，貧血は認められなかった（表 2.7.4-13）。

投与 14 週時までをとおして，ヘモグロビンのベースラインからの変化量（平均値）はウパダシチニブ群（0.1 g/L）及びプラセボ群（–0.2 g/L）でごくわずかであった（表 2.7.4.7-15）。いずれの投与群でも Grade 3 以上のヘモグロビン値は認められなかった（表 2.7.4.7-18）。

長期投与データ

長期投与データでは，貧血（貧血及び裂肛出血として報告）が 3 件（1.3 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4.7-19）。重篤，高度又は治験薬の投与中止に至った貧血はなかった。1 例の貧血は，治験薬と関連ありと判断された（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.6.3.2）。裂肛出血（検索基準に含まれる）を発現した 1 例では，血液学的検査値の減少は認められず（M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2　8.1.1），当該事象は 31 日以内に回復した。

投与 64 週時までをとおして，ウパダシチニブを投与された被験者では，投与期間中にヘモグロビン値の平均値にほぼ変化は認められなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　4.1.2.2）。

ベースライン後に Grade 3 以上のヘモグロビン値が認められた被験者はいなかった（表 2.7.4.7-20）。

結論：全体として，M16-098 試験では，ウパダシチニブ 15 mg 投与によるヘモグロビン値への臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.7.4.2.1.9.6.2 M19-944 試験

二重盲検投与期

投与 14 週時では，ヘモグロビンのベースライン（いずれの群も 138.9 g/L）からの変化量（平均値）はウパダシチニブ群で–2.0 g/L，プラセボ群で–1.8 g/L であり，わずかに減少した（表 2.7.4.7-64）。いずれの投与群でも Grade 3 以上のヘモグロビン値は認められなかった（表 2.7.4.7-66）。

二重盲検投与期では，貧血がウパダシチニブの 3 例（1.4%）及びプラセボ群の 1 例（0.5%）に認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.4.5.1.1 及び Table 14.3 2.4.5.2.1）。ウパダシチニブ群の 3 例中 2 例の貧血は治験薬と関連ありと判断された。ウパダシチニブ群で認められた貧血はいずれも軽度かつ非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.5）。

長期投与データ

長期投与データでは，貧血が累計 10 件（3.7 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4.7-67）。そのうちウパダシチニブを投与された被験者で認められた 4 件の貧血は，治験薬と関連ありと判断された（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.5）。重篤な貧血が 1 件，治験薬の投与中止に至った貧血が 1 件認められた。これら 2 件の詳細を以下に示す。

- 6[redacted] 歳男性被験者（被験者番号 [redacted]）は投与 392 日目に重篤な失血性貧血を発現した。被験者には腹痛，悪心及び吐血が認められ，入院した。上部消化管内視鏡検査が行われ，食道静脈瘤結紮及び輸血も行われた。投与 396 日目に事象は回復したと判断され，被験者は退院した。治験薬の投与は変更されなかった。治験責任（分担）医師により，事象は高度であり，治験薬と関連なしと判断された。
- 7[redacted] 歳男性被験者（被験者番号 [redacted]）は，慢性本態性血小板血症の病歴を有しており，投与 278 日目に非重篤な貧血を発現した。治験責任（分担）医師により，事象は軽度であり，治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与は中止され，データカットオフ日時点で事象は継続していた。

被験者番号 [redacted] に関する叙述は，2.7.6 項に示した。

ベースライン後に Grade 3 以上のヘモグロビン値が 1 例に認められた（表 2.7.4.7-65）。当該被験者は，上記の食道静脈瘤による重篤な失血性貧血を発現した被験者である。

結論：全体として，M19-944 試験では，ウパダシチニブ投与によるヘモグロビン値への臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.7.4.2.1.9.7 リンパ球減少症

2.7.4.2.1.9.7.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，リンパ球減少症は認められなかった（表 2.7.4-13）。

投与 14 週時では，リンパ球数の増加量（平均値）は，ウパダシチニブ群（0.139 × 10^9/L）でプラセボ群（0.015 × 10^9/L）と比較して数値的に大きかった（表 2.7.4.7-15）。いずれの投与群でも Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった（表 2.7.4.7-18）。

長期投与データ

長期投与データでは，リンパ球減少症が 2 件（0.8 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-14）。重篤，高度又は治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症はなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.5.1.2）。リンパ球減少症が認められた被験者のうち 1 例にリンパ球数低値（0.77 × 10^9/L［正常下限 = 0.80 × 10^9/L］；M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2 8.1.2）が 1 回認められ，治験薬と関連ありと判断され，治験薬の投与中断に至った（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.5.1.2）。当該被験者では，試験期間中に間欠的な白血球数低値も認められた。別の 1 例では，断続的なリンパ球数減少が認められ，有害事象報告時のリンパ球数は 0.510 × 10^9/L であったが（M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2 8.1.2），治験薬の投与中断には至らなかった。

全体として，投与 64 週時までをとおして，ウパダシチニブを投与された被験者でのリンパ球数のベースラインからの変化量（平均値）はわずかであり，リンパ球数は増加と減少の間で推移する傾向があった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 4.1.2.2）。ベースライン後に Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった（表 2.7.4.7-20）。

結論：全体として，M16-098 試験では，ウパダシチニブ 15 mg の投与によるリンパ球数への臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.7.4.2.1.9.7.2 M19-944 試験

二重盲検投与期

投与 14 週時では，リンパ球数の変化量（平均値）は，ウパダシチニブ群で 0.161 × 10^9/L，プラセボ群で−0.018 × 10^9/L であった（表 2.7.4.7-64）。Grade 3 以上のリンパ球数減少がウパダシチニブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）に投与 87 日目に認められ（0.370 × 10^9/L），投与 97 日目に回復した（0.510 × 10^9/L）。プラセボ群では Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかっ

51

た（表 2.7.4.7-66 及び M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　4.5）。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

二重盲検投与期では，リンパ球減少症がウパダシチニブ群の 1 例（0.5%）及びプラセボ群の 2 例（1.0%）に認められた（表 2.7.4-15）。

長期投与データ

長期投与データでは，ウパダシチニブを投与された被験者でリンパ球減少症が累計 3 件（1.1 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-16）。3 件はいずれも非重篤であり，同一被験者（被験者番号 [redacted]）に発現し，いずれも治験薬と関連ありと判断された。3 件目の事象は投与 87 日目から投与 175 日目まで発現し，投与 91 日目から投与 99 日目に認められた非重篤な帯状疱疹を併っていた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.6.7）。

Grade 3 以上のリンパ球数減少はウパダシチニブを投与された 2 例（0.5%）で認められた（表 2.7.4.7-65）。1 例（被験者番号 [redacted]）では，非盲検継続投与期にリンパ球数減少（0.300×10^9/L）が認められ，4 日後（1.300×10^9/L）に回復した。別の 1 例（被験者番号 [redacted]）では，追跡調査期に Grade 3 のリンパ球数減少（0.450×10^9/L）が認められ，24 日後（0.880×10^9/L）に回復した。当該被験者は，食道静脈瘤の出血による Grade 3 のヘモグロビン減少を併発していた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　4.5）。

結論：全体として，M19-944 試験では，ウパダシチニブ投与によるリンパ球数への臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.7.4.2.1.9.8　好中球減少症

2.7.4.2.1.9.8.1　M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，好中球減少症がウパダシチニブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）に認められた（表 2.7.4-13）。当該事象は Grade 2 の好中球数減少であり，治験薬と関連なしと判断された（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.6.4.1）。当該被験者のベースラインの好中球数は低値であった（1.860×10^9/L；正常下限 = 1.960×10^9/L）。投与 57 日目及び投与 68 日目の好中球数は，それぞれ 1.430×10^9/L 及び 1.360×10^9/L であった（M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2　8.1.2）。その後の来院時の好中球数は，正常であった。

投与 14 週時の好中球数の減少量（平均値）は，ウパダシチニブ群（-0.595×10^9/L）でプラセボ群（-0.052×10^9/L）と比較して数値的に大きかった（表 2.7.4.7-15）。また，好中球数がベースライン時の高値又は正常値からベースライン後に低値にシフトした被験者の割合は，ウパダシチニブ群（16.5%）でプラセボ群（4.3%）と比較して高かった（M16-098 試験中間 CSR Table

14.3　4.2.1）。いずれの投与群でも Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった（表 2.7.4.7-18）。

長期投与データ

長期投与データでは，好中球減少症が 7 件（2.9 件 / 100 人年）認められ（表 2.7.4-14），多くは感染症に関連していなかった。5 件の好中球減少症が治験薬と関連ありと判断された（2.7.6 項）。いずれの好中球減少症も軽度，非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.6.4.2）。

投与 64 週時までをとおして，好中球数のベースラインからの変化量（平均値）はわずかであった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　4.1.2.2）。Grade 3 の好中球数減少が 2 例（1.1%）に認められた（表 2.7.4.7-20）。このうち 1 例（被験者番号 [redacted]）に好中球数減少（0.720 × 10^9/L）が 1 回認められたが，その次の来院では正常範囲内に回復していた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　4.5.2）。別の 1 例（被験者番号 [redacted]；第 1 ピリオドで好中球減少症を発現した被験者）に異なる来院時に Grade 3 の好中球数減少が認められた（0.880 × 10^9/L 及び 0.910 × 10^9/L）。好中球数減少が認められた 2 回の来院の間の来院時及びその次の来院時には，好中球数は正常範囲内に回復していた。

結論：ウパダシチニブ投与は，投与期間中の好中球数の平均値のわずかな減少と関連していた。ウパダシチニブを投与された被験者の 1.1%に Grade 3 の好中球数減少が認められた。重篤又は治験薬の投与中止に至った好中球減少症はなかった。

2.7.4.2.1.9.8.2　M19-944 試験

二重盲検投与期

投与 14 週時の好中球数の減少量（平均値）は，ウパダシチニブ群（–0.705 × 10^9/L）でプラセボ群（–0.171 × 10^9/L）と比較して数値的に大きかった（表 2.7.4.7-64）。Grade 3 以上の好中球数減少はウパダシチニブ群の 4 例（1.9%）及びプラセボ群の 1 例（0.5%）に認められた（表 2.7.4.7-66）。

二重盲検投与期では，好中球減少症がウパダシチニブ群の 6 例（2.8%）及びプラセボ群の 2 例（1.0%）に認められた（表 2.7.4-15）。ウパダシチニブ群で認められたすべて及びプラセボ群で認められた 1 件の好中球減少症は治験薬と関連ありと判断された。重篤な好中球減少症及び投与中止に至った好中球減少症はなかった。高度な好中球減少症が 1 例で認められたが，その他は軽度又は中等度であった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.6.2.1）。高度な好中球減少症はウパダシチニブ群で投与 83 日目に発現し（被験者番号 [redacted]），治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与は変更されず，事象は投与 97 日目に回復した（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.6.6）。

長期投与データ

長期投与データでは，ウパダシチニブを投与された被験者で好中球減少症が累計 16 件（6.0 件 / 100 人年）認められ（表 2.7.4-16），そのうち 15 件が治験薬と関連ありと判断された（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.4.6.2.2）。いずれの好中球減少症も非重篤であり，多くは軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った好中球減少症はなかった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.6）。

好中球減少症と感染症の併発が 2 例に認められた。

1 例（被験者番号[redacted]）は，投与 56 日目から投与 71 日目まで好中球減少症，投与 57 日目から投与 62 日目まで非重篤な細菌性膣症を発現した。1 例（被験者番号[redacted]）は，投与 171 日目から投与 280 日目まで好中球減少症，投与 192 日目から投与 202 日目まで非重篤なアフタ性潰瘍を発現した（M19-944 試験中間 CSR appendix 16.2 7.1）。

Grade 3 以上の好中球数減少は 6 例（1.5%）に認められ，Grade 4 の好中球数減少は認められなかった（表 2.7.4.7-65）。

結論：ウパダシチニブ投与は，投与期間中の好中球数の平均値のわずかな減少と関連していた。ウパダシチニブを投与された被験者の 1.5%に Grade 3 の好中球数減少が認められた。重篤な好中球減少症は認められなかった。

2.7.4.2.1.9.9 CPK 増加

M19-944 試験では CPK 増加は評価しなかった。以下に M16-098 試験の結果を示す。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，CPK 増加の発現割合はウパダシチニブ群（8 例［8.6%］）でプラセボ群（2 例［2.1%］）と比較して高かった（表 2.7.4-13）。プラセボ群の 1 例に筋肉痛を伴う症候性の CPK 増加が認められ，治験を中止した（表 2.7.4.7-12）。治験薬と関連ありと判断された CPK 増加はウパダシチニブ群の 4 例及びプラセボ群の 1 例に認められ，いずれも軽度であった。高度の CPK 増加は認められなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 2.6.5.3.1）。

投与 14 週時の CPK 増加量（平均値）は，ウパダシチニブ群（58.5 U/L）でプラセボ群（-57.8 U/L）と比較して数値的に大きかった（表 2.7.4.7-15）。Grade 3 の CPK 増加（> 5 – 10 × ULN）が各群 1 例（1.1%）に認められた（表 2.7.4.7-18）。

長期投与データ

長期投与データでは，CPK 増加が 23 例に 28 件（11.8 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-14 及び M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.2.3）。このうち 16 件は治験薬と関連ありと判断さ

れた（表 2.7.4.7-17 及び表 2.7.4.7-21）。いずれの CPK 増加も非重篤で，治験薬の投与中止には至らなかった。多くは軽度であり，高度の CPK 増加はなかった（表 2.7.4.7-22）。

CPK は投与 4 週時まで増加し，その後は投与 64 週時までおおむね安定していた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　4.1.2.2）。CPK 増加の多くは，ULN の 4 倍未満であり（M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2　8.2.3），多くの被験者は無症状であった。CPK 増加が認められた被験者の 50%超で「運動又はその他の激しい身体活動」が報告された（M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2　7.1.2）。

Grade 3 の CPK 増加が 5 例（2.7%），Grade 4 の CPK 増加が 2 例（1.1%）に認められた（表 2.7.4.7-20）。Grade 3 又は 4 の CPK 増加の多くは 1 時点のみで認められ，その後の検査では正常であった。Grade 3 又は 4 の CPK 増加が認められた被験者は，いずれも若年の男性であり，86%（7 例中 6 例）は治験薬の投与中断又は投与中止には至らなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　4.5.2 及び表 2.7.4.7-22）。

ULN の 4 倍以上の CPK 増加の有害事象が認められた 2 例は，筋肉痛の症状を呈したが，いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断され，他の要因として運動又はその他の激しい身体活動の増加が報告された（M16-098 試験中間 CSR 12.2.1.3.2 項）。

結論：全体として，認められた CPK 増加は非重篤かつ一過性であり，概して無症候性であった。横紋筋融解症は発現しなかった。CPK 増加は JAK 阻害薬のクラスエフェクトであり，重篤な臨床転帰と関連しない。

2.7.4.2.1.9.10　腎機能障害

2.7.4.2.1.9.10.1　M16-098 試験

データカットオフ日までに，腎機能障害に分類される有害事象は認められなかった（表 2.7.4-13 及び表 2.7.4-14）。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

ウパダシチニブ群では，血清クレアチニンに臨床的に意義のないわずかな可逆変化が経時的に見られた。投与 14 週時の血清クレアチニンのベースラインからの増加量（平均値）は，ウパダシチニブ群（3.5 µmol/L）でプラセボ群（0.3 µmol/L）と比較して数値的に大きかった（表 2.7.4.7-15）。

長期投与データ

投与 64 週時までをとおして，ウパダシチニブを投与された被験者で血清クレアチニンのベースラインからの増加量（平均値）はごくわずかであり，臨床的意義のない程度であった（M16-

098 試験中間 CSR Table 14.3　4.1.2.2）。Grade 3 以上のクレアチニン値は認められなかった（表 2.7.4.7-20）。

2.7.4.2.1.9.10.2　M19-944 試験

データカットオフ日までに，腎機能障害に分類される有害事象は認められなかった（表 2.7.4-15 及び表 2.7.4-16）。

二重盲検投与期

投与 14 週時のクレアチニン（平均値）は，ウパダシチニブ群ではベースラインからわずかに増加し（3.0 µmol/L），プラセボ群ではベースラインからわずかに減少した（−0.8 µmol/L）（表 2.7.4.7-64）。

長期投与データ

Grade 3 以上のクレアチニン増加がウパダシチニブを投与された 1 例（被験者番号 [redacted]）に認められた（表 2.7.4.7-65）。当該被験者では，投与 15 日目に Grade 3 のクレアチニン増加（196 µmol/L）が認められ，次の来院日である投与 29 日目（52 µmol/L）までに回復した（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　4.5）。

結論：ウパダシチニブを投与された被験者で，血清クレアチニン（平均値）に臨床的に意義のないわずかな増加が認められた。Grade 3 以上のクレアチニン増加が 1 例に認められた。

2.7.4.2.1.9.11　静脈血栓塞栓症と評価判定された事象

M16-098 試験では静脈血栓塞栓症と評価判定された事象は認められなかった。以下に M19-944 試験の結果を示す。

M19-944 試験では，データカットオフ日までに，致死的でない静脈血栓塞栓症として肺塞栓症が 1 例に 1 件（0.4 件 / 100 人年）発現した（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.11.2.2）。

- 3[redacted]歳の白人女性被験者（被験者番号 [redacted]）は，102 日間のウパダシチニブ投与を完了後の投与 103 日目に高度の生命を脅かす重篤な肺塞栓症（評価判定された事象名：肺塞栓症）を発現した。被験者は息切れの強まりと頻脈を認め，その後，悪心のため消化器科を受診した。腹部 / 骨盤 CT スキャンにて両肺に亜区域性肺塞栓が認められた。被験者は入院し，抗凝固療法を受けた。治験薬及び経口避妊薬の投与は中止された。治験責任（分担）医師は，事象を治験薬と関連ありと判断したが，経口避妊薬の服用及び座りがちな生活に関連する潜在的リスク因子についても指摘した。

当該被験者に関する叙述は，2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

M16-098 試験及び M19-944 試験での重篤な有害事象発現例の詳細（叙述）を 2.7.6 項に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査パラメータの解析の詳細は M16-098 試験統計解析計画書 10.3 項及び M19-944 試験統計解析計画書 9.3 項に示した。

2.7.4.3.1 血液学的検査

有害事象として報告された血液学的検査値（ヘモグロビン値，リンパ球数及び好中球数）の異常を評価し，それぞれ関連する特に注目すべき有害事象の項に記載した（2.7.4.2.1.9.6～2.7.4.2.1.9.8 項）。本項では，血小板数について評価した。

2.7.4.3.1.1 血小板数

2.7.4.3.1.1.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

投与 14 週時では，血小板数のベースラインからの増加量の平均値は，ウパダシチニブ群で 8.4×10^9/L，プラセボ群で 1.0×10^9/L であった（表 2.7.4.7-15）。Grade 3 以上の血小板数は，いずれの投与群でも認められなかった（表 2.7.4.7-18）。

長期投与データ

長期投与データでは，投与 64 週時までをとおして血小板数のベースラインからの変化量はわずかであった。全体として，ウパダシチニブを投与された被験者で，血小板数の平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 4.1.1.1.2）。Grade 3 以上の血小板数は認められなかった（表 2.7.4.7-20）。

2.7.4.3.1.1.2 M19-944 試験

二重盲検投与期

投与 14 週時では，血小板数のベースラインからの変化量の平均値は，ウパダシチニブ群で -12.8×10^9/L，プラセボ群で 5.0×10^9/L であった。全体として，血小板数の変化量に投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった（表 2.7.4.7-64）。Grade 3 以上の血小板数は，いずれの投与群でも認められなかった（表 2.7.4.7-66）。

長期投与データ

長期投与データでは，ベースライン後に Grade 3 以上の血小板数は認められなかった（表 2.7.4.7-65）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

有害事象として報告された血液生化学検査値（ALT，AST，ビリルビン，クレアチニン及び血中 CPK）の異常を評価し，それぞれ関連する特に注目すべき有害事象の項に記載した（2.7.4.2.1.9.5，2.7.4.2.1.9.10 及び 2.7.4.2.1.9.9 項）。本項では，脂質について評価した。

2.7.4.3.2.1 脂質に対する影響

2.7.4.3.2.1.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）

ウパダシチニブ群では，プラセボ群と比較して脂質の増加が認められた。投与 14 週時では，高比重リポタンパクコレステロール（以下「HDL-C」）のベースラインからの増加量の平均値は，ウパダシチニブ群で 0.263 mmol/L，プラセボ群で 0.010 mmol/L であり，低比重リポタンパクコレステロール（以下「LDL-C」）のベースラインからの増加量の平均値は，それぞれ 0.318 mmol/L 及び–0.083 mmol/L であった。しかし，ウパダシチニブ群では，総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比はほぼ変化しなかった（表 2.7.4.7-15）。ウパダシチニブ群の 1 例では，Grade 3 のコレステロール値及びトリグリセリド値が認められ，Grade 4 のトリグリセリド値も認められた（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　4.5.1）。

長期投与データ

ウパダシチニブを投与された被験者では，コレステロール，HDL-C 及び LDL-C の平均値が投与 64 週時まで増加した（コレステロール：ベースライン：4.725 mmol/L［プラセボ / ウパダシチニブ群］及び 4.706 mmol/L［ウパダシチニブ群］［以下同順］，投与 64 週時：5.394 mmol/L 及び 5.383 mmol/L；HDL-C：ベースライン：1.353 mmol/L 及び 1.374 mmol/L，投与 64 週時：1.579 mmol/L 及び 1.629 mmol/L；LDL-C：ベースライン：2.771 mmol/L 及び 2.726 mmol/L，投与 64 週時：3.175 mmol/L 及び 3.081 mmol/L）（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　4.1.1.2.2）。また，ベースラインでは低値又は正常値で，ベースライン後の最終評価時点で高値であった被験者の割合は，LDL-C が 5.0%，コレステロールが 6.1%，HDL-C が 15.5%であった（M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　4.2.4）。Grade 3 のトリグリセリド増加が 4 例（2.2%），Grade 4 のトリグリセリド増加が 2 例（1.1%）に認められ，Grade 3 のコレステロール増加が 1 例（0.5%）に認められた（表 2.7.4.7-20）。非重篤な高トリグリセリド血症が 2 件報告された（M16-098 試験中間 CSR Appendix 16.2　7.1.1）。

2.7.4.3.2.1.2 M19-944 試験

二重盲検投与期

ウパダシチニブ群では，プラセボ群と比較して脂質の増加が認められた。投与 14 週時では，HDL-C のベースラインからの変化量の平均値は，ウパダシチニブ群で 0.197 mmol/L，プラセボ群で–0.022 mmol/L であり，LDL-C のベースラインからの変化量の平均値は，ウパダシチニブ群で 0.254 mmol/L，プラセボ群で–0.020 mmol/L であった（表 2.7.4.7-64）。ウパダシチニブ群では，LDL-C の増加が投与 8 週まで認められ，投与 12 週及び投与 14 週まで概ね安定していた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 4.1.1.2）。

しかし，ウパダシチニブ群では，全体的なアテローム生成の可能性の評価に用いた LDL-C：HDL-C 比及び総コレステロール：HDL-C 比はほぼ変化しなかった（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 4.1.1.2）。ウパダシチニブ群では，Grade 3 の総コレステロール値が 1 例（0.5%），Grade 3 のトリグリセリド値が 6 例（2.8%）に認められ，Grade 4 の総コレステロール値又はトリグリセリド値は認められなかった（表 2.7.4.7-66）。

長期投与データ

Grade 3 のトリグリセリド値が 13 例（3.3%），Grade 3 の総コレステロール値が 2 例（0.5%）に認められ，Grade 4 の総コレステロール値又はトリグリセリド値は認められなかった（表 2.7.4.7-65）。高コレステロール血症が 4 件（1.5 件 / 100 人年），高トリグリセリド血症が 3 件（1.1 件 / 100 人年）報告された（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 1.2.1.2）。

結論：その他の臨床開発プログラムの被験者で認められていたとおり，強直性脊椎炎を有する被験者へのウパダシチニブ投与は脂質パラメータ（総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C）の増加と関連していた。総脂質は増加したものの，LDL-C：HDL-C 比及び総コレステロール：HDL-C 比に基づくアテローム生成の指標には意義のある増加は認められなかった。心血管疾患の有病率及び死亡率に対する脂質パラメータの増加の影響は評価していない。

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

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，呼吸数，体温及び体重）を要約した。潜在的に臨床的に意義のあるバイタルサイン値の基準（M16-098 試験統計解析計画書 10.4.1 項及び M19-944 試験統計解析計画書 Appendix C に基づく）に該当した値の頻度集計表及び一覧表を，第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）は投与群別，長期投与データでは上記の基準に該当した際に投与されていた治験薬別に示した。欠測値は補完しなかった。

2.7.4.4.1 血圧，呼吸数，体温

2.7.4.4.1.1 M16-098 試験

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，いずれの投与群でも，潜在的に臨床的に意義のあるバイタルサインが認められた被験者の割合は各パラメータで 5%未満であった。呼吸数，体温又は脈拍上昇では，潜在的に臨床的に意義のある値は認められなかった（表 2.7.4.7-23）。

長期投与データでは，収縮期血圧若しくは拡張期血圧の上昇若しくは低下，脈拍の上昇若しくは低下，呼吸数の増加若しくは減少，又は体温の上昇が認められた被験者の割合は 4%未満であった（表 2.7.4.7-24）。

2.7.4.4.1.2 M19-944 試験

二重盲検投与期では，潜在的に臨床的に意義のある収縮期血圧の上昇（160 mmHg 以上及び 20 mmHg 以上の上昇）及び低下（90 mmHg 以下及び 20 mmHg 以上の低下）が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ群（いずれも 1.0%未満）でプラセボ群（いずれも 1.9%）と比較して低かった。潜在的に臨床的に意義のある拡張期血圧の低下（50 mmHg 以下及び 10 mmHg 以上の低下）が認められた被験者の割合は両群で同程度（0.5%）であったが，潜在的に臨床的に意義のある拡張期血圧の上昇（100 mmHg 以上及び 10 mmHg 以上の上昇）が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ群（0.9%）でプラセボ群（1.9%）と比較して低かった。呼吸数，体温又は脈拍では，潜在的に臨床的に意義のある値は認められなかった（表 2.7.4.7-68）。ウパダシチニブ群の 1 例に血圧異常が認められたが（2.7.6 項），治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 1.3.1.1）。

長期投与データでは，潜在的に臨床的に意義のある収縮期血圧又は拡張期血圧の上昇又は低下が認められた被験者の割合は 2%未満であった。呼吸数，体温又は脈拍では，潜在的に臨床的に意義のある値は認められなかった（表 2.7.4.7-69）。高血圧が 5 件（1.9 件 / 100 人年）認められた（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 1.2.2.2）。また，ウパダシチニブを投与された 1 例で血圧異常が認められた（2.7.6 項）。いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 1.3.1.2）。

2.7.4.4.2 体重

2.7.4.4.2.1 M16-098 試験

最も多く認められた潜在的に臨床的に意義のあるバイタルサインは，体重の増加であったが，臨床的に重要な体重の異常は比較的少なかった。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，ベースラインと比較して 7%超の体重増加が，ウパダシチニブ群の 3 例（3.2%）及びプラセボ群の 4 例（4.3%）に認められた（表 2.7.4.7-23）。

長期投与データでは，ベースラインと比較して 7%超の体重減少が 8 例（4.4%），7%超の体重増加が 40 例（22.0%）に認められた（表 2.7.4.7-24）。

2.7.4.4.2.2 M19-944 試験

二重盲検投与期では，体重増加（ベースラインから 7%超の増加）が，ウパダシチニブ群の 8 例（3.8%）及びプラセボ群の 2 例（1.0%）に認められ，体重減少（ベースラインから 7%超の減少）が，ウパダシチニブ群の 5 例（2.4%）及びプラセボ群の 9 例（4.3%）に認められた（表 2.7.4.7-68）。

長期投与データでは，ウパダシチニブを投与された被験者で体重増加（ベースラインから 7%超の増加）が 44 例（11.2%），体重減少（ベースラインから 7%超の減少）が 15 例（3.8%）に認められた（表 2.7.4.7-69）。

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

2.7.4.5.1.1 M16-098 試験

M16-098 試験の日本人部分集団を解析対象とした部分集団解析を実施した。日本人部分集団の結果は，Japan population sub-group analysis（以下「JPSA」：5.3.5.1-1 項）に示した。

M16-098 試験の日本人部分集団の解析の結果，安全性について新たな懸念は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.1 全般的な曝露状況

M16-098 試験には，日本人 13 例（ウパダシチニブ群：6 例，プラセボ群：7 例）がランダムに割り付けられ，治験薬を投与された。このうち 12 例（各群 6 例）が第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）の治験薬投与を完了し，第 2 ピリオドへ移行し，ウパダシチニブを投与された（2.7.3.2.3.9.1.1.2 項）。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ群 98.0 日，プラセボ群 88.6 日であった（表 2.7.4.7-25）。

データカットオフ日時点で，ウパダシチニブ 15 mg を 1 回以上投与された被験者でウパダシチニブの曝露期間が 12 ヵ月以上の被験者は 83.3%であった。ウパダシチニブ 15 mg を 1 回以上投与された 12 例の曝露期間の平均値は 526.7 日であった（表 2.7.4.7-26）。

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

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）の日本人部分集団の有害事象の概要を表 2.7.4-20 に示す。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）の有害事象発現割合は，ウパダシチニブ群で 66.7%（4/6 例），プラセボ群で 42.9%（3/7 例）（以下同順）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，それぞれ 0%及び 14.3%（1/7 例）であった。重篤な有害事象及び死亡は報告されなかった。

表 2.7.4-20. 第 1 ピリオドの有害事象の概要（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M16-098 試験

	Placebo (N = 7) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 6) n (%)
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	3 (42.9)	4 (66.7)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	1 (14.3)	4 (66.7)
Severe AE	0	0
Serious AE	0	0
AE leading to discontinuation of study drug	1 (14.3)	0
AE leading to death	0	0
Deaths[b]	0	0

a. As assessed by the investigator.
b. Includes non treatment-emergent deaths.
相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.1.1.1 J

長期投与データの日本人部分集団の有害事象の概要を表 2.7.4-21 に示す。

データカットオフ日までの長期投与データでは，有害事象はウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与された 12 例（17.3 人年）で 56 件（323.7 件 / 100 人年）認められた。重篤な有害事象は 2 件（11.6 件 / 100 人年）認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

表 2.7.4-21. 長期投与データの有害事象の概要（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M16-098 試験

	Upadacitinib 15 mg QD (N = 12) (PYs = 17.3) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate	
Adverse event (AE)	56 (323.7)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	24 (138.7)
Severe AE	1 (5.8)
Serious AE	2 (11.6)
AE leading to discontinuation of study drug	0
AE leading to death	0
Deaths[b]	0

a. As assessed by the investigator.
b. Includes non treatment-emergent deaths.
相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.1.1.2 J

長期投与データの日本人部分集団の有害事象の概要（発現割合）を M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.1.1.6 J に示す。

また，強直性脊椎炎によく見られる関節外症状である急性前部ぶどう膜炎及び炎症性腸疾患について，日本人でも関連する有害事象の評価を行った。全体集団においてウパダシチニブ投与期間中に認められた前部ぶどう膜炎及び炎症性腸疾患について（2.7.4.2.1.2 項），日本人部分集団の結果を以下のとおり示す。

- 長期投与データの前部ぶどう膜炎の 100 人年あたりの発現率（M16-098 試験 JPSA Table 14.3 2.4.10.2 J）
- 第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）の炎症性腸疾患の発現割合（M16-098 試験 JPSA Table 14.3 2.4.11.1 J）

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）で，いずれかの群で最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は，感染症および寄生虫症（ウパダシチニブ群：50.0%［3/6 例］，プラセボ群：14.3%［1/7 例］）であり，その他の SOC 別の有害事象の発現は各群 2 例以下であった（M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.2.1.1 J）。いずれかの群で最も発現割合が高かった PT 別の有害事象は上咽頭炎（ウパダシチニブ群：33.3%［2/6 例］，プラセボ群：14.3%［1/7 例］）であり，その他の PT 別の有害事象の発現は各群 1 例以下であった（表 2.7.4.7-27）。

長期投与データで，100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，感染症および寄生虫症（132.9 件 / 100 人年）であり，その他に 100 人年あたりの発現率が高かった SOC 別の有害事象（20 件 / 100 人年以上）は，臨床検査（52.0 件 / 100 人年），眼障害（28.9 件 /

100 人年），皮膚および皮下組織障害（28.9 件 / 100 人年）及び胃腸障害（23.1 件 / 100 人年）であった（M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.2.1.2 J）。100 人年あたりの発現率が高かった PT 別の有害事象は，上咽頭炎（34.7 件 / 100 人年），虹彩毛様体炎（28.9 件 / 100 人年），帯状疱疹（23.1 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（17.3 件 / 100 人年）であり，その他の PT 別の有害事象の発現は 2 件（11.6 件 / 100 人年）以下であった（表 2.7.4.7-28）。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群（66.7%）でプラセボ群（14.3%）と比較して高かった。PT 別の有害事象の発現はいずれの群も各 1 例以下であった（M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.3.3.1 J）。

長期投与データでは，治験責任（分担）医師によりウパダシチニブと関連ありと判断された有害事象は 24 件（138.7 件 / 100 人年）であった。100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの PT 別の有害事象は，帯状疱疹（23.1 件 / 100 人年），上咽頭炎（17.3 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（17.3 件 / 100 人年）であり，その他の PT 別の有害事象の発現は 2 件（11.6 件 / 100 人年）以下であった（M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.3.3.2 J）。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，高度の有害事象は認められなかった（M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.3.4.1 J）。

長期投与データで認められた高度の有害事象は，1 件の高血圧緊急症（5.8 件 / 100 人年）であった（M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.3.4.2 J）。

2.7.4.5.1.1.2.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

データカットオフ日までに死亡は認められなかった（2.7.4.2.1.6 項）。

日本人部分集団では，重篤な有害事象は第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では認められなかった（表 2.7.4-20）。長期投与データでは，重篤な有害事象が 2 件（11.6 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-21）。長期投与データで認められた重篤な有害事象は，失神及び高血圧緊急症が各 1 件（5.8 件 / 100 人年）であった（表 2.7.4.7-29）。これらの事象は同一被験者（被験者番号 [redacted]）に発現し，いずれも治験薬と関連なしと判断された（表 2.7.4.7-30）。

2.7.4.5.1.1.2.3 その他の重要な有害事象

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，治験薬の投与中止に至った有害事象は，プラセボ群の 1 例（14.3%）のみに認められた（表 2.7.4-20）。長期投与データでは認められなかった（表 2.7.4-21）。

2.7.4.5.1.1.2.4 特に注目すべき有害事象

日本人部分集団を対象とした特に注目すべき有害事象の解析結果を以下に示す。特に注目すべき有害事象の種類は 2.7.4.1.1.4 項に示した。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）では，特に注目すべき有害事象として日和見感染，薬物性肝障害及び CPK 増加が，いずれもウパダシチニブ群で各 1 例認められた。重篤な感染症，結核，帯状疱疹，悪性腫瘍（NMSC 及びリンパ腫を含む），消化管穿孔，貧血，リンパ球減少症，好中球減少症，腎機能障害，主要心血管系事象と評価判定された事象，他の心血管系事象と評価判定された事象，静脈血栓塞栓症と評価判定された事象は認められなかった。プラセボ群では特に注目すべき有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-31）。

長期投与データでは，特に注目すべき有害事象として日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く），帯状疱疹，薬物性肝障害，リンパ球減少症及び CPK 増加が認められた。長期投与データで，100 人年あたりの発現率が最も高かった特に注目すべき有害事象は，薬物性肝障害であった（28.9 件 / 100 人年）。重篤な感染症，活動性結核，悪性腫瘍（NMSC 及びリンパ腫を含む），消化管穿孔，貧血，好中球減少症，腎機能障害，主要心血管系事象と評価判定された事象，他の心血管系事象と評価判定された事象，静脈血栓塞栓症と評価判定された事象は認められなかった（表 2.7.4.7-32）。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）で認められた特に注目すべき有害事象の発現割合は，日和見感染がウパダシチニブ群の全体集団で 1.1%（1/93 例），日本人部分集団で 16.7%（1/6 例）であり，プラセボ群では認められなかった。薬物性肝障害の発現割合は，ウパダシチニブ群では全体集団で 5.4%（5/93 例），日本人部分集団で 16.7%（1/6 例）であり，プラセボ群ではそれぞれ 2.1%（2/94 例）及びなしであった。CPK 増加の発現割合は，ウパダシチニブ群の全体集団で 8.6%（8/93 例），日本人部分集団で 16.7%（1/6 例）であり，プラセボ群ではそれぞれ 2.1%（2/94 例）及びなしであった（表 2.7.4.7-31 及び表 2.7.4.7-33）。

長期投与データで認められた特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率は，日和見感染が全体集団で 0.8 件 / 100 人年，日本人部分集団で 11.6 件 / 100 人年であった。帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，全体集団で 2.1 件 / 100 人年，日本人部分集団で 23.1 件 / 100 人年であった。薬物性肝障害の 100 人年あたりの発現率は，全体集団で 10.1 件 / 100 人年，日本人部分集団で 28.9 件 / 100 人年であった。リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現率は，全体集団で 0.8 件 / 100 人年，日本人部分集団で 5.8 件 / 100 人年であった。CPK 増加の 100 人年あたりの発現率は，全体集団で 11.8 件 / 100 人年，日本人部分集団では 17.3 件 / 100 人年であった（表 2.7.4.7-32 及び表 2.7.4.7-34）。

日本人集団で認められたそれぞれの特に注目すべき有害事象の発現頻度の解釈は，限られた被験者数及び曝露期間に基づくことを考慮すると，全体集団と比較する際には注意が必要であり，帯状疱疹の発現頻度においては，アジア人で JAK 阻害薬投与による発現のリスクが高いことが知られている [3] ことも考慮する必要がある。

それぞれの特に注目すべき有害事象でみられた PT を以下に示す。

- 日和見感染では，第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）に食道カンジダ症がウパダシチニブ群の 1 例に認められた（M16-098 試験 JPSA Table 14.3　2.4.1.2.1 J）。長期投与データでは食道カンジダ症が 2 件認められた（M16-098 試験 JPSA Table 14.3　2.4.1.2.2 J）。
- 帯状疱疹では，長期投与データで帯状疱疹が 4 件認められた（M16-098 試験 JPSA Table 14.3　2.4.5.1.2 J）。
- 薬物性肝障害では，第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がウパダシチニブ群の 1 例に認められた（M16-098 試験 JPSA Table 14.3　2.4.2.3.1 J）。長期投与データでは，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2 件，肝機能異常が 1 件認められた（M16-098 試験 JPSA Table 14.3　2.4.2.3.2 J）。
- リンパ球減少症では，長期投与データでリンパ球数減少が 1 件認められた（M16-098 試験 JPSA Table 14.3　2.4.4.2 J）。
- CPK 増加では，第 1 ピリオド（プラセボ対照期間）に血中クレアチンホスホキナーゼ増加がウパダシチニブ群の 1 例に認められた（M16-098 試験 JPSA Table 14.3　2.4.5.3.1 J）。長期投与データでは，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 3 件認められた（M16-098 試験 JPSA Table 14.3　2.4.5.3.2 J）。

2.7.4.5.1.1.3　臨床検査値

本項では，血小板数及び脂質の結果を示す。

第 1 ピリオド（プラセボ対照期間），長期投与データのいずれでも，Grade 3 以上の血小板数は認められなかった（表 2.7.4.7-35 及び表 2.7.4.7-36）。日本人部分集団の血液学的検査値の要約統計量を M16-098 試験 JPSA Table 14.3　4.1.1.1.2 J に示した。

脂質関連では，全体集団で第 1 ピリオドに認められた Grade 3 以上のコレステロール値及びトリグリセリド値，長期投与データで認められた Grade 3 以上のトリグリセリド値及びコレステロール値は，日本人部分集団では認められなかった（表 2.7.4.7-35 及び表 2.7.4.7-36）

2.7.4.5.1.2　M19-944 試験

M19-944 試験の日本人部分集団を解析対象とした部分集団解析を実施した。日本人部分集団の結果は，JPSA（5.3.5.1-2 項）に示した。

M19-944 試験の日本人部分集団の解析の結果，安全性について新たな懸念は認められなかった。

2.7.4.5.1.2.1　全般的な曝露状況

M19-944 試験には，日本人 12 例（ウパダシチニブ群：6 例，プラセボ群：6 例）がランダムに割り付けられ，治験薬を投与された。全患者が二重盲検投与期の治験薬投与を完了し，非盲検継続投与期へ移行し，ウパダシチニブを投与された（2.7.3.2.3.9.2.1.2 項）。

二重盲検投与期では，曝露期間の平均値は，ウパダシチニブ群 96.2 日，プラセボ群 97.0 日であった（表 2.7.4.7-70）。

データカットオフ日時点で，ウパダシチニブ 15 mg を 1 回以上投与された被験者でウパダシチニブの曝露期間が 12 ヵ月以上の被験者は 41.7%であった。ウパダシチニブ 15 mg を 1 回以上投与された 12 例の曝露期間の平均値は 243.6 日であった（表 2.7.4.7-71）。

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

二重盲検投与期の日本人部分集団の有害事象の概要を表 2.7.4-22 に示す。

二重盲検投与期の有害事象発現割合は，ウパダシチニブ群で 66.7%（4/6 例），プラセボ群で 33.3%（2/6 例）（以下同順）であった。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死亡は報告されなかった。

表 2.7.4-22. 二重盲検投与期の有害事象の概要（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M19-944 試験

	Placebo (N=6) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n (%)	Upadacitinib – Placebo (95% CI)[a]
Subjects with any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	2 (33.3)	4 (66.7)	33.3 (-20.0, 86.7)
AE with reasonable possibility of being related to study treatment[b]	0 (0.0)	2 (33.3)	33.3 (-4.4, 71.1)
Severe AE	0 (0.0)	1 (16.7)	16.7 (-13.2, 46.5)
Serious AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
AE leading to withdrawal of study treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
AE leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
COVID-19 related AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
All deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Occurring ≤ 30 days after last dose	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Occurring ≤ 30 days after last dose and COVID-19 related	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Occurring > 30 days after last dose	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Occurring > 30 days after last dose and COVID-19 related	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0

CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; QD = once daily

a. The point estimate and 95% CI are calculated based on the normal approximation and separate group variance.

b. As assessed by investigator.

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.3 1.1.1.1 J

67

長期投与データの日本人部分集団の有害事象の概要を表 2.7.4-23 に示す。

データカットオフ日までの長期投与データでは，有害事象はウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回投与された 12 例（8.0 人年）で 29 件（362.4 件 / 100 人年）認められた。重篤な有害事象は 2 件（25.0 件 / 100 人年）認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

表 2.7.4-23. 長期投与データの有害事象の概要（安全性解析対象集団，日本人部分集団）：M19-944 試験

	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=12) (PYs=8.0) Events (E/100PYs)	Point Estimate (95% CI)[a]
Exposure-adjusted event rate		
Adverse event (AE)	29 (362.4)	362.4 (242.7, 520.4)
AE with reasonable possibility of being related to study treatment[b]	13 (162.4)	162.4 (86.5, 277.8)
Severe AE	3 (37.5)	37.5 (7.7, 109.6)
Serious AE	2 (25.0)	25.0 (3.0, 90.3)
AE leading to withdrawal of study treatment	0	
AE leading to death	0	
COVID-19 related AE	0	
All deaths	0	
Occurring ≤ 30 days after last dose	0	
Occurring ≤ 30 days after last dose and COVID-19 related	0	
Occurring > 30 days after last dose	0	
Occurring > 30 days after last dose and COVID-19 related	0	

CI = confidence interval; E/100PYs = Events per 100 patient-years; PYs = patient-years; QD = once daily

a. 95% CI are calculated based on the exact method for the Poisson mean.

b. As assessed by investigator.

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.3 1.1.1.2 J

長期投与データの日本人部分集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4.7-72 に示す。

二重盲検投与期で，いずれかの群で最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は，神経系障害（ウパダシチニブ群：50.0%［3/6 例］，プラセボ群：なし）であり，その他の SOC 別の有害事象の発現は各群 2 例以下であった（M19-944 試験 JPSA Table 14.3 1.2.1.1 J）。いずれかの群で最も発現割合が高かった PT 別の有害事象は，頭痛（ウパダシチニブ群：33.3%［2/6 例］，プ

68

ラセボ群：なし）及び帯状疱疹（ウパダシチニブ群：33.3%［2/6 例］，プラセボ群：なし）であり，その他の PT 別の有害事象の発現は各群 1 例以下であった（表 2.7.4.7-73）。

長期投与データで，100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，感染症および寄生虫症（125.0 件 / 100 人年）であり，その他に 100 人年あたりの発現率が高かった SOC 別の有害事象（20 件 / 100 人年以上）は，神経系障害（50.0 件 / 100 人年），血液およびリンパ系障害（37.5 件 / 100 人年），胃腸障害（37.5 件 / 100 人年），一般・全身障害および投与部位の状態（25.0 件 / 100 人年），傷害，中毒および処置合併症（25.0 件 / 100 人年）及び皮膚および皮下組織障害（25.0 件 / 100 人年）であった（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　1.2.1.2_J）。100 人年あたりの発現率が高かった PT 別の有害事象は，リンパ球減少症（37.5 件 / 100 人年），便秘（25.0 件 / 100 人年），膀胱炎（25.0 件 / 100 人年），頭痛（25.0 件 / 100 人年），帯状疱疹（25.0 件 / 100 人年）及び注射部位疼痛（25.0 件 / 100 人年）であり，その他の PT 別の有害事象の発現は 1 件（12.5 件 / 100 人年）以下であった（表 2.7.4.7-74）。

二重盲検投与期では，治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群（33.3%）でプラセボ群（なし）と比較して高かった。PT 別の有害事象の発現は，帯状疱疹（ウパダシチニブ群：33.3%［2 例］）を除き各 1 例以下であった（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　1.3.4.1_J）。

長期投与データでは，治験責任（分担）医師によりウパダシチニブと関連ありと判断された有害事象は 13 件（162.4 件 / 100 人年）であった。100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの PT 別の有害事象は，リンパ球減少症（37.5 件 / 100 人年），膀胱炎（25.0 件 / 100 人年），帯状疱疹（25.0 件 / 100 人年）であり，その他の PT 別の有害事象の発現は 1 件（12.5 件 / 100 人年）以下であった（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　1.3.4.2_J）。

二重盲検投与期で認められた高度の有害事象は，ウパダシチニブ群の 1 例（16.7%）に認められたリンパ球減少症のみであった（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　1.3.5.1_J）。

長期投与データで認められた高度の有害事象は，リンパ球減少症，播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染及びリンパ増殖性障害が各 1 件（12.5 件 / 100 人年）であった（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　1.3.5.2_J）。

2.7.4.5.1.2.2.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

データカットオフ日までに死亡は認められなかった（2.7.4.5.1.2.2.1 項）。

日本人部分集団では，重篤な有害事象は二重盲検投与期では認められなかった（表 2.7.4-22）。長期投与データでは，重篤な有害事象が 2 件（25.0 件 / 100 人年）認められた（表 2.7.4-23）。長期投与データで認められた重篤な有害事象は，播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染及びリンパ増殖性障害が各 1 件（12.5 件 / 100 人年）であった（表 2.7.4.7-75）。これらの事象は，いずれも治験薬と関連ありと判断された（M19-944 試験 JPSA Appendix 16.2　7_J）。認められたリン

パ増殖性障害について，治験責任医師は免疫抑制剤と関連していると判断し，治験薬と併用薬のメトトレキサート（以下「MTX」）の投与を中断した。

2.7.4.5.1.2.2.3　その他の重要な有害事象

二重盲検投与期及び非盲検継続投与期のいずれも，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（表 2.7.4-22 及び表 2.7.4-23）。

2.7.4.5.1.2.2.4　特に注目すべき有害事象

日本人部分集団を対象とした特に注目すべき有害事象の解析結果を以下に示す。特に注目すべき有害事象の種類は 2.7.4.1.1.4 項に示した。

二重盲検投与期では，特に注目すべき有害事象として薬物性肝障害，貧血，リンパ球減少症，帯状疱疹が認められた。二重盲検投与期で，発現割合が最も高かった特に注目すべき有害事象は帯状疱疹であった（ウパダシチニブ群：33.3%［2 例］，プラセボ群：なし）。重篤な感染症，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く），悪性腫瘍（NMSC 及びリンパ腫を含む），消化管穿孔，好中球減少症，腎機能障害，活動性結核，主要心血管系事象と評価判定された事象，他の心血管系事象と評価判定された事象，静脈血栓塞栓症と評価判定された事象は認められなかった（表 2.7.4.7-76）。

長期投与データでは，特に注目すべき有害事象として重篤な感染症，悪性腫瘍（疑いも含む），薬物性肝障害，リンパ球減少症，帯状疱疹が認められた。長期投与データで，100 人年あたりの発現率が最も高かった特に注目すべき有害事象はリンパ球減少症及び帯状疱疹であった（各 37.5 件 / 100 人年）。日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く），悪性腫瘍（NMSC 及びリンパ腫を含む），消化管穿孔，貧血，好中球減少症，腎機能障害，活動性結核，主要心血管系事象と評価判定された事象，他の心血管系事象と評価判定された事象，静脈血栓塞栓症と評価判定された事象は認められなかった（表 2.7.4.7-77）。

二重盲検投与期で認められた特に注目すべき有害事象の発現割合は，薬物性肝障害がウパダシチニブ群では全体集団で 2.8%（6/211 例），日本人部分集団で 16.7%（1/6 例）であり，プラセボ群ではそれぞれ 1.0%（2/209 例）及びなしであった。貧血の発現割合は，ウパダシチニブ群では全体集団で 1.4%（3/211 例），日本人部分集団でなしであり，プラセボ群ではそれぞれ 0.5%（1/209 例）及び 16.7%（1/6 例）であった。リンパ球減少症の発現割合は，ウパダシチニブ群では全体集団で 0.5%（1/211 例），日本人部分集団で 16.7%（1/6 例）であり，プラセボ群ではそれぞれ 1.0%（2/209 例）及びなしであった。帯状疱疹の発現割合は，ウパダシチニブ群では全体集団で 0.9%（2/211 例），日本人部分集団で 33.3%（2/6 例）であり，プラセボ群ではいずれもなしであった（表 2.7.4.7-76 及び表 2.7.4.7-78）。

長期投与データで認められた特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率は，重篤な感染症が全体集団で 6.0 件 / 100 人年，日本人部分集団で 12.5 件 / 100 人年であった。悪性腫瘍（疑いも含む）の 100 人年あたりの発現率は，全体集団で 0.7 件 / 100 人年，日本人部分集団で

12.5 件 / 100 人年であった。薬物性肝障害の 100 人年あたりの発現率は，全体集団で 11.2 件 / 100 人年，日本人部分集団で 12.5 件 / 100 人年であった。リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現率は，全体集団で 1.1 件 / 100 人年，日本人部分集団で 37.5 件 / 100 人年であった。帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，全体集団で 4.1 件 / 100 人年，日本人部分集団で 37.5 件 / 100 人年であった（表 2.7.4.7-77 及び表 2.7.4.7-79）。

日本人集団で認められたそれぞれの特に注目すべき有害事象の発現頻度の解釈は，限られた被験者数及び曝露期間に基づくことを考慮すると，全体集団と比較する際には注意が必要であり，帯状疱疹の発現頻度においては，アジア人で JAK 阻害薬投与による発現のリスクが高いことが知られている[3]ことも考慮する必要がある。

それぞれの特に注目すべき有害事象でみられた PT を以下に示す。

- 重篤な感染症では，長期投与データで播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染が 1 件認められた（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　2.4.1.2.2 J）。
- 悪性腫瘍（疑いも含む）では，長期投与データでリンパ増殖性障害が 1 件認められた（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　2.4.2.1.2 J）。
- 薬物性肝障害では，二重盲検投与期に肝酵素上昇がウパダシチニブ群の 1 例に認められた（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　2.4.3.1.1 J）。長期投与データでは，肝酵素上昇が 1 件認められた（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　2.4.3.1.2 J）。
- 貧血では，二重盲検投与期に貧血がプラセボ群の 1 例に認められた（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　2.4.5.1.1 J）。
- リンパ球減少症では，二重盲検投与期にリンパ球減少症がウパダシチニブ群の 1 例に認められた（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　2.4.7.1.1 J）。長期投与データでは，リンパ球減少症が 3 件認められた（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　2.4.7.1.2 J）。
- 帯状疱疹では，二重盲検投与期に帯状疱疹がウパダシチニブ群の 2 例に認められた（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　2.4.8.1.1 J）。長期投与データでは，帯状疱疹が 2 件，播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染が 1 件認められた（M19-944 試験 JPSA Table 14.3　2.4.8.1.2 J）。

長期投与データの日本人部分集団の特に注目すべき有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4.7-80 に示す。

2.7.4.5.1.2.3　臨床検査値

本項では，血小板数及び脂質の結果を示す。

二重盲検投与期，長期投与データのいずれでも，Grade 3 以上の血小板数は認められなかった（表 2.7.4.7-81 及び表 2.7.4.7-82）。日本人部分集団の血液学的検査値の要約統計量を M19-944 試験 JPSA Table 14.3　4.1.1.1 J に示した。

71

脂質関連では，全体集団で二重盲検投与期に認められた Grade 3 以上のコレステロール値及びトリグリセリド値，長期投与データで認められた Grade 3 以上のトリグリセリド値及びコレステロール値は，日本人部分集団では認められなかった（表 2.7.4.7-81 及び表 2.7.4.7-82）

2.7.4.5.2 内因性要因

2.7.4.5.2.1 M16-098 試験

長期投与データに基づく治験薬投与後に発現した有害事象の 100 人年あたりの発現率（表 2.7.4.7-37 から表 2.7.4.7-40），特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率（表 2.7.4.7-41 から表 2.7.4.7-44），並びに SOC 別及び PT 別の有害事象（表 2.7.4.7-45 から表 2.7.4.7-48）を年齢，性別，人種及びベースラインの BMI の内因性要因に基づき評価した。データは限定されていたものの，M16-098 試験の部分集団解析の結果，年齢，性別，人種又は BMI による有害事象の臨床的に重要なリスク増加は認められなかった。

2.7.4.5.2.2 M19-944 試験

内因性要因別の長期投与データの有害事象の概要を表 2.7.4-24 に示す。

長期投与データに基づく治験薬投与後に発現した有害事象の 100 人年あたりの発現率（表 2.7.4.7-83 から表 2.7.4.7-86），特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率（表 2.7.4.7-87 から表 2.7.4.7-90），並びに SOC 別及び PT 別の有害事象（表 2.7.4.7-91 から表 2.7.4.7-94）を年齢，性別，人種及びベースラインの BMI の内因性要因に基づき評価した。なお，部分集団別の解析結果の一部では，被験者数及び曝露量が少ないため一貫した傾向は認められなかった。これらの結果の解釈には注意が必要である。

長期投与データでは，有害事象，治験薬と関連ありと判断された有害事象，高度の有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）は，65 歳以上の被験者で 65 歳未満の被験者と比較して高かった。COVID-19 関連有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）は，65 歳未満の被験者で 65 歳以上の被験者と比較して高かった。

女性では，男性と比較して有害事象，治験薬と関連ありと判断された有害事象，高度の有害事象及び重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）が高かった。

白人以外では，白人と比較して有害事象及び治験薬と関連ありと判断された有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）が高く，白人では，白人以外と比較して COVID-19 関連有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）が高かった。

BMI が 25 未満の被験者では，BMI が 30 以上の被験者と比較して治験薬と関連ありと判断された有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）が高かった。BMI が 30 以上の被験者では，その他の 2 つの BMI 別のグループと比較して有害事象及び高度の有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）が高く，BMI が 25 未満の被験者と比較して重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）が高かった。BMI が 25 未満の被験者では，その他の 2

つの BMI 別のグループと比較して COVID-19 関連有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）が低かった。

高度の COVID のリスクには，高齢（65 歳以上），過体重及び肥満（BMI が 25 kg/m^2 超），並びに免疫不全状態がある。本試験で認められた COVID-19 関連有害事象を評価した結果，人口統計学的特性，地理的分布及びリスク因子は，一般集団で観察されるもの又はウパダシチニブの適応患者集団で予測されるものと類似していた。

表 2.7.4-24. 内因性要因別の長期投与データの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M19-944 試験

	By Age	
	< 65 Years	≥ 65 Years
	Upadacitinib 15 mg QD (N = 393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted event rate		
Adverse event (AE)	408 (160.5)	45 (310.8)
AE with reasonable possibility of being related to study drug treatment[a]	138 (54.3)	17 (117.4)
Severe AE	29 (11.4)	5 (34.5)
Serious AE	23 (9.0)	5 (34.5)
AE leading to withdrawal of study drug treatment	1 (0.4)	2 (13.8)
AE leading to death	1 (0.4)	0
COVID-19 related AE[b]	40 (15.7)	1 (6.9)

	By Sex	
	Female	**Male**
	Upadacitinib 15 mg QD (N = 109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	**Upadacitinib 15 mg QD (N = 305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)**
Exposure-adjusted event rate		
Adverse event (AE)	166 (243.0)	287 (143.2)
AE with reasonable possibility of being related to study drug treatment[a]	61 (89.3)	94 (46.9)
Severe AE	13 (19.0)	21 (10.5)
Serious AE	11 (16.1)	17 (8.5)
AE leading to withdrawal of study drug treatment	1 (1.5)	2 (1.0)
AE leading to death	0	1 (0.5)
COVID-19 related AE[b]	14 (20.5)	27 (13.5)
	By Race	
	White	**Non-white**
	Upadacitinib 15 mg QD (N = 332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	**Upadacitinib 15 mg QD (N = 82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)**
Exposure-adjusted event rate		
Adverse event (AE)	341 (151.1)	112 (260.2)
AE with reasonable possibility of being related to study drug treatment[a]	99 (43.9)	56 (130.1)
Severe AE	28 (12.4)	6 (13.9)
Serious AE	23 (10.2)	5 (11.6)
AE leading to withdrawal of study drug treatment	3 (1.3)	0
AE leading to death	1 (0.4)	0
COVID-19 related AE[b]	41 (18.2)	0

	By Body Mass Index		
	< 25	≥ 25 and < 30	≥ 30
	Upadacitinib 15 mg QD (N = 169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted event rate			
Adverse event (AE)	179 (166.8)	149 (153.8)	125 (193.7)
AE with reasonable possibility of being related to study drug treatment[a]	87 (81.1)	45 (46.4)	23 (35.6)
Severe AE	11 (10.2)	10 (10.3)	13 (20.1)
Serious AE	6 (5.6)	10 (10.3)	12 (18.6)
AE leading to withdrawal of study drug treatment	2 (1.9)	1 (1.0)	0
AE leading to death	0	0	1 (1.5)
COVID-19 related AE[b]	9 (8.4)	18 (18.6)	14 (21.7)

COVID-19 = coronavirus disease 2019; E/100PYs = Events per 100 patient-years; PYs = patient-years; QD = once daily

a. As assessed by investigator

b. Based on investigator assessment of AEs associated with COVID-19 and not limited to preferred terms of COVID-19.

相互参照：CSS 用解析（M19-944 試験）Table 2.4　2.1.1, Table 2.4　2.1.2, Table 2.4　2.1.3, Table 2.4　2.1.4

長期投与データの特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）は，65 歳以上の被験者で 65 歳未満の被験者と比較して薬物性肝障害（65 歳以上：41.4 件 / 100 人年，65 歳未満：9.4 件 / 100 人年）及び貧血（65 歳以上：27.6 件 / 100 人年，65 歳未満：2.4 件 / 100 人年）が高かった（表 2.7.4.7-87）。女性では，男性と比較して重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）が高かった（女性：10.2 件 / 100 人年，男性：4.5 件 / 100 人年）（表 2.7.4.7-88）。BMI が 25 未満の被験者では，その他の 2 つの BMI 別のグループの被験者と比較して重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）が低く（BMI が 25 未満：1.9 件 / 100 人年，BMI が 25 以上 30 未満：7.2 件 / 100 人年，BMI が 30 以上：10.8 件 / 100 人年），薬物性肝障害（BMI が 25 未満：18.6 件 / 100 人年，BMI が 25 以上 30 未満：7.2 件 / 100 人年，BMI が 30 以上：4.6 件 / 100 人年）及び好中球減少症（BMI が 25 未満：11.2 件 / 100 人年，BMI が 25 以上 30 未満：4.1 件 / 100 人年，BMI が 30 以上：0 件 / 100 人年）の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）が高かった（表 2.7.4.7-89）。白人では，白人以外と比較して重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）が高く（白人：6.6 件 / 100 人年，白人以外：2.3 件 / 100 人年），薬物性肝障害（白人：8.0 件 / 100 人年，白人以外：27.9 件 / 100 人年），リンパ球減少症（白人：0 件 / 100 人年、白人以外：7.0 件 / 100 人年）及び帯状疱疹（白人：2.7 件 / 100 人年，白人以外：11.6 件 / 100 人年）の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）が低かった（表 2.7.4.7-90）。

75

M19-944 試験の部分集団解析の結果，年齢，性別，人種又は BMI についてウパダシチニブ投与に関する懸念事項は認められなかった。

2.7.4.5.3 外因性要因

csDMARD を併用した被験者は，M16-098 試験では 20%未満（M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 6.7.2），M19-944 試験では 31%（M19-944 試験中間 CSR Table 14.1 4）と少なかったことから，ウパダシチニブと csDMARD を併用した場合の有害事象のリスク増加について結論は得られなかった。なお，強直性脊椎炎の国際治療ガイドラインでは，体軸症状に対する csDMARD の使用は推奨されていない。

M19-944 試験では，ベースライン時に経口コルチコステロイド及びオピオイドを使用していた被験者の割合も低く（それぞれ 10.7%及び 5.5%），ウパダシチニブとこれらを併用した場合の有害事象のリスクについて意義のある評価はできなかった。

2.7.4.5.4 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，第 I 相試験で評価した。これらの試験結果から，CYP3A の強力な誘導薬（リファンピン等）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ことが示された。CYP3A の強力な阻害薬（ケトコナゾール等）は，ウパダシチニブの血漿中濃度–時間曲線下面積を 75%増加させ，最高血漿中濃度を 70%増加させた。強力な CYP2D6 阻害薬，OATP1B 阻害薬，MTX，pH 調整効果を有する薬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かった。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かった。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

主な結果

M16-098 試験で女性被験者の妊娠は報告されていない（M16-098 試験中間 CSR 12.4.2 項）。

M19-944 試験では，非盲検継続投与期に妊娠が 1 件報告された。本被験者の治験薬の投与は中止され，データカットオフ日時点で妊娠は継続中である（M19-944 試験中間 CSR 12.4.2 項）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，関節リウマチ，関節症性乾癬，アトピー性皮膚炎，潰瘍性大腸炎及びクローン病患者を対象とした臨床試験で，ウパダシチニブを投与されたと判断された女性被験者で妊娠が合計 39 件報告された。

39 件中 13 件では，ウパダシチニブを投与された女性被験者が生児を出産しており，妊娠 4 週から 8 週までに先天性異常は報告されなかった。様々なリスク因子（35 歳超，妊娠中の MTX 曝

露など）を有する妊婦では，12 件の自然流産が確認され，その自然流産の発生率は，MTX 投与中のリウマチ性疾患患者で報告されたものと同様であった。選択的中絶を実施した 4 例では，胎児異常は報告されなかった。子宮外妊娠が 1 件，転帰不明が 1 件，妊娠継続中が 8 件であった。

2.7.4.5.5.1 背景

関節症性乾癬で妊娠転帰が得られた試験は限られており，被験者数も少ない。関節症性乾癬の女性患者での妊娠期間中のデータが不足していることから，臨床医は最も情報が得られている関節リウマチの試験結果から，関節症性乾癬の女性患者に一般化する傾向がある [4]。慢性炎症性関節炎と妊娠転帰の全体的な観点から，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 [5-7]。しかし，関節症性乾癬の女性ではこれらの転帰に関する文献に一貫性はなく，一部の研究では，関節症性乾癬のない妊婦と比較して，関節症性乾癬の妊婦で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示されているが，他の研究では，これらのリスクは同様であると報告されている [4, 8-14]。関節症性乾癬の女性の妊娠で，先天性奇形，自然流産又は死産の発現率が一般集団と比べて高いという報告は認められていない [9-14]。

2.7.4.5.5.2 ウパダシチニブと妊娠

非臨床の胚・胎児発生試験では，ウパダシチニブがラット及びウサギの両方で催奇形性を有することが示されている。ウパダシチニブの投与により，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発現した。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，母体パラメータ，生殖パラメータ及び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，授乳中及び妊娠中の女性は試験から除外され，妊娠可能な女性被験者はすべて治験実施計画書で規定された避妊法を使用しなければならないこととした。試験中に妊娠が判明した女性被験者は，治験薬の投与を直ちに中止することとした。試験中に発生し報告されたすべての妊娠症例について，妊娠及び胎児の転帰に関するデータを収集した。

検索方法

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに収集した累積報告について，米国アッヴィ社のグローバル安全性データベースを検索した。検索方法は，MedDRA の CMQ「in utero exposure（子宮内曝露）」を用い，妊娠報告タイプを「子宮内曝露，プロスペクティブ，レトロスペクティブ」，妊娠フラグを「はい」とした。

本検索に含まれない M19-944 試験の結果は本試験中間 CSR を参照した（M19-944 試験中間 CSR 12.4.2 項）。

検索結果

母胎内曝露

ウパダシチニブの臨床試験では，被験者 48 例で合計 52 件の妊娠が報告されている。臨床試験参加中に報告された 52 件の妊娠のうち，39 件は受胎前 1 ヵ月以内及び妊娠第一期にウパダシチニブに曝露されていたと判断された（関節症性乾癬，関節リウマチ及びクローン病は非盲検下での報告，潰瘍性大腸炎及びアトピー性皮膚炎は盲検下での報告）。残りの 13 件はウパダシチニブに曝露されていなかった。

ウパダシチニブに曝露されていなかった妊娠 13 件（関節リウマチ 11 件，潰瘍性大腸炎 1 件及びアトピー性皮膚炎 1 件）は以下の 11 例で報告された。

- 6 例は対照薬を投与されていた（MTX：先天性異常のない生児を出産，胎児欠損症なし / 不明の選択的中絶，自然流産，妊娠継続中。アダリムマブ：胎児欠損症なし / 不明の選択的中絶，子宮外妊娠）。
- 1 例はウパダシチニブ投与前に妊娠した（胎児欠損症なし / 不明の選択的中絶）。
- 4 例（妊娠 6 件）はウパダシチニブの投与中止後 1 ヵ月以上経過してから妊娠した。
  - 1 例（被験者番号 [redacted]）は，関節リウマチを対象とした M15-555 試験でウパダシチニブの最終投与 10 ヵ月，16 ヵ月及び 24 ヵ月後に 3 回妊娠した（自然流産，枯死卵のため選択的中絶及び妊娠継続中）。
  - 転帰不明：1 例
  - 妊娠継続中：2 例

ウパダシチニブに曝露されたと考えられる 38 例で 39 件の妊娠が報告された。適応症の内訳は，関節リウマチが 26 件，アトピー性皮膚炎が 5 件，潰瘍性大腸炎が 4 件，関節症性乾癬が 3 件，クローン病が 1 件であった。関節リウマチを対象とした M14-465 試験で，ウパダシチニブを投与された 1 例（被験者番号 [redacted]）に妊娠が 2 件報告された。本被験者は自然流産し，その 1 年後に 2 回目の妊娠をしたが，先天性異常のない生児を出産した。

臨床試験参加中に報告された 39 件の妊娠の転帰を表 2.7.4-25 及び表 2.7.4-26 に示す。

表 2.7.4-25. ウパダシチニブ臨床開発プログラムでの母胎内曝露妊娠の累積の報告

Pregnancy outcomes for maternal exposure reports	**N = 39**
Total live births:	13
Live birth without congenital anomaly	13*
Live birth with congenital anomaly	0
Total fetal deaths:	17
Spontaneous Abortion	12
Stillbirth without fetal defects	0
Stillbirth with fetal defects	0
Ectopic pregnancy	1
Elective termination (no fetal defects)	4
Elective termination (with fetal defects)	0
Outcome Unknown	1
Ongoing Pregnancy	8
Other (Molar and blighted ovum pregnancies)	0

* Includes one infant born premature at 28 weeks gestation with no other reported complications.

Note: Based on cumulative exposure through [redacted] 20[redacted].

79

表 2.7.4-26. ウパダシチニブ臨床開発プログラムでの妊娠転帰（母胎内曝露妊娠）

Study Number	Subject Number	Age	Indication	Treatment Assignment at Time of Pregnancy	Pregnancy Outcome	Comment
M15-554	[redacted]	4[redacted]	PsA	Upadacitinib 30 mg QD	Ectopic pregnancy	Advanced maternal age, Subject had an IUD
M15-572	[redacted]	3[redacted]	PsA	Upadacitinib 15 mg QD	Ongoing pregnancy	
M15-554	[redacted]	2[redacted]	PsA	Upadacitinib 30 mg QD	Spontaneous Abortion	Poorly controlled diabetes type 1, occurred at approximately 4 – 8 weeks gestation
M13-538	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 6 mg BID	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M13-538	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 12 mg BID	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M13-549	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 30 mg QD	Elective termination-no fetal defects or unknown	Reason for elective termination not reported
M13-538	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 12 mg BID	Elective termination-no fetal defects or unknown	Subject decision due to unknown teratogenic effects
M15-555	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous Abortion	Advanced maternal age, MTX exposure, occurred at approximately 4 weeks gestation
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous Abortion	MTX exposure, Occurred at unknown gestational age. First pregnancy during study
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Second pregnancy during study
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous Abortion	MTX exposure, small benign myoma, occurred during first trimester

Study Number	Subject Number	Age	Indication	Treatment Assignment at Time of Pregnancy	Pregnancy Outcome	Comment
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous Abortion	MTX exposure, obesity, smoker (3 PPD × 3 years), hypothyroidism, occurred at approximately 5 weeks gestation
M15-555	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous Abortion	MTX exposure, occurred at approximately 4 weeks gestation
M15-555	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 30 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Premature infant born at 28 weeks without any reported complications. Other risk factors or maternal medical complications during delivery were not reported
M13-542	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 30 mg QD	Spontaneous Abortion	Advanced maternal age, obesity, MTX exposure, occurred at approximately 2 weeks gestation
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous Abortion	MTX exposure, Smoker (1 PPD × 9 years), Occurred at approximately 6 weeks gestation
M13-545	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 30 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M15-555	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M14-465	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications

Study Number	Subject Number	Age	Indication	Treatment Assignment at Time of Pregnancy	Pregnancy Outcome	Comment
M13-545	[redacted]	4[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M13-545	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M15-925	[redacted]	4[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous Abortion	Advanced maternal age, MTX exposure, obesity, uterine myoma, occurred at approximately 8 weeks gestation
M15-557	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Elective termination-no fetal defects or unknown	Reason for elective termination not reported
M13-545	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 30 mg QD	Spontaneous Abortion	2 prior SABs, occurred at approximately 3 – 4 weeks gestation
M15-555	[redacted]	4[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous Abortion	Advanced maternal age, occurred during first trimester
M15-925	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous Abortion	Advanced maternal age, MTX exposure, occurred at approximately 6 weeks gestation
M14-465	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M13-549	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 30 mg QD	Ongoing pregnancy	
M13-740	[redacted]	2[redacted]	CD	Upadacitinib 24 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M14-234	[redacted]	2[redacted]	UC	Blinded	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications

Study Number	Subject Number	Age	Indication	Treatment Assignment at Time of Pregnancy	Pregnancy Outcome	Comment
M14-533	[redacted]	2[redacted]	UC	Blinded	Ongoing pregnancy	
M14-533	[redacted]	3[redacted]	UC	Blinded	Unknown	
M14-234	[redacted]	3[redacted]	UC	Blinded	Ongoing pregnancy	
M16-046	[redacted]	3[redacted]	AD	Blinded	Ongoing pregnancy	
M16-045	[redacted]	2[redacted]	AD	Blinded	Elective termination-no fetal defects or unknown	Reason for elective termination not reported
M16-045	[redacted]	3[redacted]	AD	Blinded	Ongoing pregnancy	
M18-891	[redacted]		AD	Blinded	Ongoing pregnancy	
M16-047	[redacted]	4[redacted]	AD	Blinded	Ongoing pregnancy	

AD = atopic dermatitis; BID = twice daily; CD = Crohn's disease; IUD = intrauterine device; MTX = methotrexate; PPD = purified protein derivative (tuberculin); PsA = psoriatic arthritis; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; UC = ulcerative colitis

上記の臨床試験での報告の他に，若年性関節リウマチ及び炎症性腸疾患の病歴を有する 3[redacted] 歳の妊娠に関する市販後の自発報告が 1 件あった。妊娠は継続中であり，ウパダシチニブの曝露時期は報告されていない。

考察

妊娠第一期の自然流産は，一般集団では 15%–20%に起こり，約半数は胎児の染色体異常によるものである [15]。その他のリスク因子及び原因が流産の 50%を占めており，これには高齢妊娠，母体の疾患（糖尿病，甲状腺疾患，栓友病，肥満，子宮の構造的異常及び精神的ストレス等），催奇形性物質（MTX 等）及び感染の曝露が含まれた [16]。自然流産のリスクは，高齢妊娠（> 35 歳）及び流産の既往歴により増加する [15, 17, 18]。高齢妊娠は，自然流産の最も重要なリスク因子である [19]。

関節症性乾癬の治療に使用される医薬品の中には催奇形性を有すると考えられるものがあり，自然流産と関連している。関節症性乾癬の治療に使用可能な MTX は自然流産のリスク増加に関連しており，催奇形性が知られている [20]。レフルノミドは動物では催奇形性及び胚毒性が認められているが，複数の試験では，レフルノミド投与中の妊娠女性での自然流産及び先天性異常のリスク増加は示唆されていない [21–24]。British Society for Rheumatology Biologics Register が収集し

83

たデータでは，MTX 又はレフルノミドの併用下で TNF 阻害薬を投与された関節リウマチ患者の自然流産の割合は 33%であったが，MTX 又はレフルノミドの非併用下で TNF 阻害薬を投与された患者では 24%であった [25]。別の試験で，リウマチ性疾患を有する妊娠女性に対し，受胎後に MTX を投与した被験者と投与しなかった被験者を比較した結果，自然流産の割合は MTX 投与集団で 42.5%，疾患をマッチさせた MTX 未投与集団で 22.5%であった [26]。ただし，MTX は選択的中絶のために意図的に投与されることがある [27, 28]。

臨床試験で報告された自然流産 12 件は，いずれも自然流産のリスクを増加させる可能性のあるリスク因子の影響を受けたと考えられた。レフルノミドを併用している患者はいなかったが，受胎前後又は妊娠第一期に MTX を併用していた患者は 9 例認められた。その他の交絡因子は，高齢妊娠（> 35 歳）（5 件），肥満（3 件），喫煙中（2 件），自然流産歴（1 件），コントロール不良の 1 型糖尿病（1 件），甲状腺機能低下症（1 件）及び子宮筋腫（2 件）であった。この他，子宮外妊娠の 1 件は子宮内避妊具及び高齢妊娠によるものであった。妊娠 39 件中 13 件では先天性異常のない生児を出産しており，4 件は胎児欠損症の報告がない選択的中絶であったが，中絶理由は，催奇形性の懸念によるもの又は中絶理由の報告がなかった。

ウパダシチニブの臨床試験で報告された自然流産の発現率（約 31%，多くが MTX を併用投与）は，MTX を投与されたリウマチ性疾患の妊婦を対象とした文献で報告されたものと同様であった。

ウパダシチニブは動物試験で催奇形性が認められているが，臨床試験でウパダシチニブを投与された妊婦が出産した生児では，先天性異常は認められなかった。生児のウパダシチニブへの子宮内曝露は，妊娠 4 週から 8 週までの期間であった。

父性曝露

ウパダシチニブには遺伝毒性がないため，生殖細胞への影響を伴う雄性介在の発生リスクは低いと考えられる。また，実験動物モデルのデータから，化学物質が精液中に移行しても，受胎産物が臨床的に意味のある曝露を受けることはないと考えられる [29]。精液中に分泌されたウパダシチニブの移行及び膣吸収を介した胚・胎児曝露の可能性を評価するため，米国アッヴィ社が文献で記述された方法に基づいて曝露量を算出したところ，妊娠可能な女性パートナー又は妊娠中の女性パートナーを有する男性被験者へのウパダシチニブ投与に伴う受胎産物又は胎児へのリスクは無視できることが示された [30, 31]。

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日時点で，ウパダシチニブを投与された男性被験者のパートナー12 例の妊娠が報告された。いずれも臨床試験での報告であり，対象疾患の内訳は，関節リウマチが 3 例，クローン病が 6 例，関節症性乾癬が 2 例，強直性脊椎炎が 1 例であった。これら 12 例のパートナーの妊娠転帰を表 2.7.4-27 に示す。

表 2.7.4-27. ウパダシチニブ臨床開発プログラムでの男性被験者のパートナーの妊娠転帰

Study Number	Subject Number	Indication	Treatment Assignment at Time of Partner Pregnancy	Pregnancy Outcome
M15-572	[redacted]	PsA	Unknown- partner refused to provide any information	Unknown
M15-554	[redacted]	PsA	UPA 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly
M13-740	[redacted]	CD	UPA 3 mg BID	Live birth without congenital anomaly
M13-740	[redacted]	CD	UPA 12 mg BID	Live birth without congenital anomaly
M13-740	[redacted]	CD	UPA 12 mg BID	Clinical Study subject lost to follow-up
M14-327	[redacted]	CD	UPA 30 mg QD	Live birth without congenital anomaly
M14-327	[redacted]	CD	UPA 15 mg QD	Unknown
M14-433	[redacted]	CD	BLINDED	Ongoing pregnancy
M16-098	[redacted]	AS	UPA 15 mg QD	Ongoing pregnancy
M14-465	[redacted]	RA	Adalimumab	Live birth without congenital anomaly
M14-465	[redacted]	RA	UPA 15 mg QD	Ongoing pregnancy
M15-555	[redacted]	RA	UPA 30 mg QD	Spontaneous Abortion

AS = ankylosing spondylitis; BID = twice daily; CD = Crohn's disease; PsA = psoriatic arthritis; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; UPA = upadacitinib

M19-944 試験

M19-944 試験では，非盲検継続投与期に妊娠が 1 件報告された。妊娠した 2[redacted] 歳女性被験者（被験者番号 [redacted]）は，非飲酒者かつ非喫煙者である。最終月経日は投与 178 日目と報告され，出産予定日は投与 460 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）である。妊娠のため治験薬の投与は中止され，最終投与日は投与 225 日目であった。併用薬には Yasmin（エチニルエストラジオール及びドロスピレノン）があった。臨床的安全性のデータカットオフ日時点で妊娠は継続中である（M19-944 試験中間 CSR 12.4.2 項）。

結論

関節症性乾癬及び強直性脊椎炎の臨床試験期間中に発生した妊娠，並びにウパダシチニブ投与時に発生した母胎内曝露妊娠及び父性曝露妊娠の累積報告を評価した結果，安全性の懸念は認められなかった。ウパダシチニブは動物試験で催奇形性が認められているが，臨床試験でウパダシチニブを投与された妊婦が出産した生児では先天性異常は認められなかった。自然流産が認められた妊婦は，いずれも 1 つ以上のリスク因子を有しており（多くが MTX を併用してい

た），ウパダシチニブの臨床開発プログラムで報告された自然流産の発現率は，MTX を投与されたリウマチ性疾患の妊婦で報告されたものと同様であった。

妊娠の累積報告を評価した結果，ウパダシチニブ臨床開発プログラムにおける関節症性乾癬，関節リウマチ及びその他の適応症で，新たに子宮内曝露に関する重要な情報は得られなかった。関連資料では，妊娠可能な女性に対してウパダシチニブの投与期間及び最終投与後少なくとも 4 週間までは有効な避妊法を用いることを勧めている。妊娠の報告については，標準化された医薬品安全性監視活動をとおしてモニタリングを継続する予定である。

2.7.4.5.5.3 授乳に関する報告

ウパダシチニブのヒトでの母乳移行，授乳中の乳児に対する影響及び母乳分泌に対する影響に関するデータは得られていない。ウパダシチニブ及びその代謝産物がヒト母乳中に分泌されるかについては不明である。動物での利用可能な薬力学及び毒性学的データでは，ウパダシチニブの乳汁中排泄が示されている。ウパダシチニブの臨床試験の治験実施計画書では，授乳中の女性は除外されており，関連資料にはウパダシチニブ投与中の授乳は避けるようにガイダンスが提示されている。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに収集したすべての報告について，米国アッヴィ社のグローバル安全性データベースを検索した。検索方法は，投与経路を「経乳」とし，MedDRA の SMQ「母乳を介した新生児曝露」を用いた。

この検索により，米国で市販後に 2 件の報告が得られた。新生児での有害事象は報告されなかった。両報告とも，最小限の情報のみであった。

ヒトでの授乳中のウパダシチニブ投与に関するデータが不十分であったことから，結論を見出すことはできなかった。

2.7.4.5.6 過量投与

M16-098 試験及び M19-944 試験で，ウパダシチニブの過量投与に関する情報はない。データカットオフ日までにウパダシチニブの過量投与の報告はなかった。

2.7.4.5.7 薬物乱用

ウパダシチニブによる治療が薬物乱用を生じさせる根拠及び予測はない。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

ウパダシチニブの投与中止後に適切なフォローアップが行われなかった場合，強直性脊椎炎の症状のコントロールが低下する可能性を除き，ウパダシチニブにより離脱症状が起こることは予測されない。

2.7.4.5.9 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

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予測はない。

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 8 月 15 日時点で，ウパダシチニブは 50 ヵ国以上で承認されている。2020 年 7 月までの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とおして，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。

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. Sun L, Wu R, Xue Q, et al. Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis. Medicine . 2016;95(28):e4233.
2. Reese H, Iuliano AD, Patel NN, et al. Estimated Incidence of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Illness and Hospitalization-United States, February-September 2020. Clin Infect Dis. 2021;72(12):e1010-7.
3. 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.
4. Remaeus K, Stephansson O, Johansson K, et al. Maternal and infant pregnancy outcomes in women with psoriatic arthritis: a Swedish nationwide cohort study. BJOG. 2019;126:1213-22.
5. Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. J Intern Med. 2010;268:329-37.
6. 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.
7. Smith CJF, Förger F, Bandoli G, et al. Factors associated with preterm delivery among women with rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res . 2019;71:1019-27.
8. Broms G, Haerskjold A, Granath F, et al. Effect of maternal psoriasis on pregnancy and birth outcomes: a population-based cohort study from Denmark and Sweden. Acta Derm Venereol. 2018;98:728-34.
9. Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. Am J Reprod Immunol. 1992;28:235-7.
10. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. Arthritis Rheum. 2011;63(6):1534-42.
11. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit A, et al. Reproductive trends in females with inflammatory joint disease. BMC Pregnancy Childbirth. 2016;16:123.
12. Polachek A, Li S, Polachek IS, et al. Psoriatic arthritis disease activity during pregnancy and the first-year postpartum. Semin Arthritis Rheu. 2017;46:740-5.
13. Polachek A, Polachek Shlomi I, Spitzer K, et al. Outcome of pregnancy in women with psoriatic arthritis compared to healthy controls. Clin Rheumatol. 2019;38:895-902.

14. Strouse J, Donovan BM, Fatima M, et al. Impact of autoimmune rheumatic disease on birth outcomes: a population-based study. Brit Med J. 2019;5:e000878.

15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Frequently asked questions: early pregnancy loss. Washington, DC: ACOG; 2015 [cited 2019 May 06] Available from: https://www.acog.org/Patients/FAQs/Early-Pregnancy-Loss.

16. Prager S, Micks, E, Dalton V, et al. Pregnancy loss (miscarriage): Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. UpToDate. [updated 2019 Nov 11] Available from: https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-loss-miscarriage-risk-factors-etiology-clinical-manifestations-and-diagnostic-evaluation.

17. National Institutes of Health. How many people are affected by or at risk for pregnancy loss or miscarriage? Available from: https://web.archive.org/web/20150402093633/http:/www.nichd.nih.gov/health/topics/pregnancyloss/conditioninfo/Pages/risk.aspx. 2013.

18. Nybo-Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ. 2000;320:1708-12.

19. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken N-H, et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. Brit. Med. J. 2019;364:l869.

20. Kuriya B, Hernández-Díaz S, Liu J, et al. Patterns of medication use during pregnancy in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2011;63(5):721-8.

21. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. Arthritis Rheum. 2010;62(5):1494-503.

22. Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, et al. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. Arthritis Rheum. 2012;64(7):2085-94.

23. Weber-Schoendorfer C, Beck E, Tissen-Diabate T, et al. Leflunomide – A human teratogen? A still not answered question. An evaluation of the German embryotox pharmacovigilance database. Reprod Toxicol. 2017(71):101-7.

24. Berard A, Zhao JP, Shui I, et al. Leflunomide use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. Ann Rheum Dis. 2018;77:500-9.

25. Verstappen SMM, King Y, Watson KD, et al. Anti-TNF therapies and pregnancies: outcome of 130 pregnancies in the British society for rheumatology biologics register. Ann Rheum Dis. 2011;70:823-6.

26. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. Arthritis Rheumatol. 2014;66(5):1101-10.

27. Jones HE, O'Connell White K, Norman WV, et al. First trimester medication abortion practice in the United States and Canada. PLoS One. 2017;12(10):e0186487. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186487.

28. Costescu D, Guilbert E, Bernardin J, et al. Medical abortion. J Obstet Gynaecol Can. 2016;38(4):366-89.

29. Scialli AR, Bailey G, Beyer BK, et al. Potential seminal transport of pharmaceuticals to the conceptus. Reprod Toxicol. 2015;58:213-21.

30. Banholzer ML, Buergin H, Wandel C, et al. Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partners. J Transl Med. 2012;10:129.

31. Banholzer ML, Wandel C, Barrow P, et al. Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partner: update. Clin Trans Med. 2016;5:23.

2.7.4.7 付録

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1. Clinical Laboratory Tests

M16-098 試験

Hematology (Central Lab)	**Clinical Chemistry[a] (Central Lab)**	**Urinalysis[b] (Central Lab)**	**Other Laboratory Tests**
Hematocrit Hemoglobin RBC count WBC count Neutrophils Bands Lymphocytes Monocytes Basophils Eosinophils Reticulocyte count Platelet count	BUN Creatinine Total bilirubin INR (reflex only)[c] ALT AST Alkaline phosphatase CPK Sodium Potassium Chloride Bicarbonate Calcium Inorganic phosphate Uric acid Cholesterol LDL-C HDL-C Total protein Glucose Triglycerides Albumin	Specific gravity Ketones pH Protein Blood Glucose Urobilinogen Bilirubin Leukocytes Nitrites Microscopic examination, if needed	Central Lab Tests: Serum pregnancy (bHCG) test[d] HBs Ag[e] HBs Ab[e] HBc Ab[e] HBV DNA PCR reflex only[e] HCV Ab[e] HCV RNA reflex only[e] HIV[f] QuantiFERON-TB Gold[g] hsCRP[h] FSH[e,i] beta-D-glucan[j] HLA-B27[k] Lymphocyte subsets[l] Local Lab Tests ESR Urine pregnancy test[m]

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; bHCG = beta human chorionic gonadotropin; BUN = blood urea nitrogen; CPK = creatine phosphokinase; DNA = deoxyribonucleic acid; ESR = erythrocyte sedimentation rate; FSH = follicle-stimulating hormone; HBc Ab = hepatitis B core antibody; HBs Ab = hepatitis B surface antibody; HBs Ag = hepatitis B surface antigen; HBV = hepatitis B virus; HCV Ab = hepatitis C virus antibody; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HIV = human immunodeficiency virus; HLA-B27 = human leukocyte antigen-B27; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; INR = international normalized ratio; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; NK = natural killer; NKT = natural killer T; PCR = polymerase chain reaction; RBC = red blood cell; RNA = ribonucleic acid; TB = tuberculosis; WBC = white blood cell

a. Minimum 8-hour fast. If a subject is not able to fast when necessary due to unforeseen circumstances, the non-fasting status will be recorded in study source documentation.

b. A urine dipstick macroscopic urinalysis will be completed by the central laboratory at all required visits. A microscopic analysis will be performed in the event the dipstick results show leukocytes, nitrite, protein, ketones, or blood greater than negative, or glucose greater than normal.

c. INR will only be measured if ALT and/or AST > 3 × ULN.

d. A serum pregnancy test will be performed for all women of childbearing potential at the Screening Visit and if post-baseline urine pregnancy test turns positive.

e. At Screening only.

f. Anti-HIV Ab will be performed at Screening. The Investigator must discuss any local reporting requirements to local health agencies with the subject. The site will report confirmed positive results to their health agency per local regulations, if necessary. If a subject has a confirmed positive result, the Investigator must discuss with the subject the potential implications to the subject's health, and subject should receive or be referred for clinical care promptly. A subject will not be eligible for study participation if test results indicate a positive HIV infection. AbbVie will not receive results from the testing and will not be made aware of any positive result.

g. If PPD not performed.

h. The hsCRP results after Baseline (Day 1) will not be reported to the Sponsor, Investigator, study site personnel, or the subject. hsCRP will be performed by the Central Lab. Local laboratory or site testing for hsCRP or CRP is not allowed after Baseline. Results of tests such as hsCRP may be blunted in subjects taking a JAK inhibitor, thereby limiting the clinical utility of these tests in the setting of a possible safety assessment or adverse event management. As such, local hsCRP testing should not be performed until the last subject completes Period 1.

i. At Screening for female subjects < 55 years old.

j. At Screening for subjects in Japan only.

k. At Baseline only.

l. Blood samples will be collected to assess the effects of upadacitinib inhibition on lymphocyte subsets including but not limited to T (CD4+ and CD8+) cells, B (CD19+) cells, NK cells, and NKT cells. These tests will be performed by the Central Lab.

m. A urine pregnancy test will be performed for all women of childbearing potential at the Baseline Visit prior to the first dose of study drug and all subsequent visits. If the baseline urine pregnancy test performed at the site is negative, then dosing with study drug may begin. If the baseline urine pregnancy test performed at the site is positive, dosing with study drug must be withheld, and a serum pregnancy test is required. The serum pregnancy test will be sent to and performed by the central laboratory. If the serum pregnancy test is positive, study drug must be withheld, and the subject must be discontinued from the study. In the event a pregnancy test comes back borderline, a repeat test is required ≥ 3 days later to document continued lack of a positive result, and the subject can be enrolled into the study in the absence of clinical suspicion of pregnancy and other pathological causes of borderline results. If a post-baseline urine pregnancy test is positive, study drug needs to be temporarily discontinued, and a serum pregnancy test is required. The serum pregnancy test will be sent to and performed by the central laboratory. If the serum pregnancy test is positive, study drug must be permanently discontinued.

相互参照：M16-098 試験中間 CSR 16.1　1 項

M19-944 試験

Hematology (Central Lab)	**Clinical Chemistry (Central Lab)**	**Urinalysis (Central Lab)**	**Other Laboratory Tests**
Hematocrit Hemoglobin RBC count WBC count Neutrophils Bands Lymphocytes Monocytes Basophils Eosinophils Reticulocyte count Platelet count	BUN Creatinine Total bilirubin ALT AST Alkaline phosphatase Sodium Potassium Chloride Bicarbonate Calcium Inorganic phosphate Total protein Albumin Glucose Uric acid Total cholesterol LDL-C HDL-C Triglycerides	Specific gravity Ketones pH Protein Blood Glucose Urobilinogen Bilirubin Leukocytes Nitrites Microscopic examination, if needed	Central Lab Tests: eGFR INR Serum pregnancy (bHCG) test HLA-B27 Hepatitis Screening: HBs Ag HBs Ab HBc Ab HBV DNA PCR HCV Ab HCV RNA (reflex only) HIV Ab QuantiFERON-TB Gold Plus hsCRP FSH B-cells if applicable for prior rituximab use Local Lab Tests: Urine pregnancy test ESR Varicella Ab, if indicated QuantiFERON-TB Gold Plus/PPD Skin Test Beta-D-glucan (Japan only)

Ab = antibody; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; bHCG = beta human chorionic gonadotropin; BUN = blood urea nitrogen; DNA = deoxyribonucleic acid; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESR = erythrocyte sedimentation rate; FSH = follicle-stimulating hormone; HBc Ab = hepatitis B core antibody; HBs Ab = hepatitis B surface antibody; HBs Ag = hepatitis B surface antigen; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HIV = human immunodeficiency virus; HLA-B27 = human leukocyte antigen-B27; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; INR = international normalized ratio; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCR = polymerase chain reaction; PPD = purified protein derivative (tuberculin); RBC = red blood cell; RNA = ribonucleic acid; WBC = white blood cell

相互参照：M19-944 試験中間 CSR 16.1　1 項

表 2.7.4.7-2. Extent of Exposure to Study Drug in Period 1 (Safety Analysis Set) M16-098

	Placebo (N=94)	ABT-494 15 mg QD (N=93)	Total (N=187)
Duration (Days)			
N	94	93	187
Mean (SD)	95.0 (13.94)	95.8 (13.87)	95.4 (13.88)
Median	98.0	98.0	98.0
Min, Max	12, 105	6, 112	6, 112
Duration Interval - n (%)			
>= 2 Weeks	93 (98.9)	92 (98.9)	185 (98.9)
>= 1 Month	92 (97.9)	91 (97.8)	183 (97.9)
>= 3 Months	88 (93.6)	88 (94.6)	176 (94.1)

Note: Exposure = date of last study medication in period 1 - date of first study medication in period 1 + 1.
1 month = 30 days, 3 months = 90 days.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.1__8.1

表 2.7.4.7-3. Extent of Exposure to Study Drug - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

	ABT-494 15 mg QD (N=182)
Duration (Days)	
N	182
Mean (SD)	476.9 (144.82)
Median	507.5
Min, Max	6, 742
Duration Interval - n (%)	
>= 2 Weeks	181 (99.5)
>= 1 Month	180 (98.9)
>= 3 Months	175 (96.2)
>= 6 Months	169 (92.9)
>= 9 Months	164 (90.1)
>= 12 Months	160 (87.9)
>= 18 Months	62 (34.1)
>= 2 Years	4 (2.2)

Note: Exposure = date of last dose of ABT-494 - date of first dose of ABT-494 + 1.
1 month = 30 days, 3 months = 90 days, 6 months = 180 days, 9 months = 270 days, 12 months = 360 days,
18 months = 540 days, 2 years = 720 days.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.1 8.2

表 2.7.4.7-4. Overview of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events - Long Term (Safety Analysis Set, Overall Population) M16-098

	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
Subjects with any treatment-emergent	
Adverse event (AE)	146 (80.2)
AE with reasonable possibility of being drug related$	82 (45.1)
Severe AE	6 (3.3)
Serious AE	12 (6.6)
AE leading to discontinuation of study drug	12 (6.6)
AE leading to death	0
Deaths#	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. Event with unknown 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.
$ As assessed by investigator.
# Includes non treatment-emergent deaths.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.1.1.5 J

表 2.7.4.7-5. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events Per 100 Patient-Years (PYs) - Long Term by Onset of Adverse Events in 3-Month Interval (Safety Analysis Set, Overall Population) M16-098

	----0 - < 3 Month---- Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=44.7) Events (E/100PYs)	---->= 3 - < 6 Month---- Any ABT-494 15 mg QD (N=175) (PYs=42.8) Events (E/100PYs)	---->= 6 - < 9 Month---- Any ABT-494 15 mg QD (N=168) (PYs=41.3) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate			
Adverse event (AE)	190 (425.1)	149 (348.1)	96 (232.4)
AE with reasonable possibility of being drug related$	73 (163.3)	41 (95.8)	29 (70.2)
Severe AE	0	5 (11.7)	1 (2.4)
Serious AE	2 (4.5)	5 (11.7)	2 (4.8)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (6.7)	8 (18.7)	0
AE leading to death	0	0	0
Deaths#	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. Event with unknown 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.
3 months = 92 days, 6 months = 183 days, 9 months = 274 days, 12 months = 365 days, 15 months = 456 days, 18 months = 547 days, 21 months = 638 days, 24 months = 729 days.
$ As assessed by investigator.
# Includes non treatment-emergent deaths.

Program Source Code: [redacted]

	---->= 9 - < 12 Month---- Any ABT-494 15 mg QD (N=164) (PYs=40.4) Events (E/100PYs)	---->= 12 - < 15 Month---- Any ABT-494 15 mg QD (N=159) (PYs=35.7) Events (E/100PYs)	---->= 15 - < 18 Month---- Any ABT-494 15 mg QD (N=123) (PYs=23.2) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate			
Adverse event (AE)	74 (183.2)	67 (187.7)	31 (133.6)
AE with reasonable possibility of being drug related$	18 (44.6)	19 (53.2)	6 (25.9)
Severe AE	1 (2.5)	0	0
Serious AE	2 (5.0)	2 (5.6)	1 (4.3)
AE leading to discontinuation of study drug	2 (5.0)	2 (5.6)	0
AE leading to death	0	0	0
Deaths#	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. Event with unknown 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.
3 months = 92 days, 6 months = 183 days, 9 months = 274 days, 12 months = 365 days, 15 months = 456 days, 18 months = 547 days, 21 months = 638 days, 24 months = 729 days.
$ As assessed by investigator.
# Includes non treatment-emergent deaths.

Program Source Code: [redacted]

	---->= 18 - < 21 Month---- Any ABT-494 15 mg QD (N=59) (PYs=8.1) Events (E/100PYs)	---->= 21 - < 24 Month---- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=1.5) Events (E/100PYs)	---->= 24 Month---- Any ABT-494 15 mg QD (N=3) (PYs=0.1) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate			
Adverse event (AE)	9 (111.1)	2 (133.3)	0
AE with reasonable possibility of being drug related$	0	0	0
Severe AE	0	0	0
Serious AE	0	0	0
AE leading to discontinuation of study drug	0	0	0
AE leading to death	0	0	0
Deaths#	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. Event with unknown 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.
3 months = 92 days, 6 months = 183 days, 9 months = 274 days, 12 months = 365 days, 15 months = 456 days, 18 months = 547 days, 21 months = 638 days, 24 months = 729 days.
$ As assessed by investigator.
# Includes non treatment-emergent deaths.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3　1.3.5.1 J

表 2.7.4.7-6. Treatment-Emergent Infections per 100 Patient-Years (PYs) - Long Term by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) M16-098

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
Any adverse event	205 (86.3)
眼障害	13 (5.5)
虹彩毛様体炎	10 (4.2)
虹彩炎	1 (0.4)
ぶどう膜炎	2 (0.8)
胃腸障害	2 (0.8)
齲歯	2 (0.8)
感染症および寄生虫症	190 (80.0)
真菌性肛門感染	1 (0.4)
気管支炎	7 (2.9)
蜂巣炎	1 (0.4)
クラミジア感染	1 (0.4)
結膜炎	1 (0.4)
膀胱炎	4 (1.7)
歯瘻	1 (0.4)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.4)
耳感染	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)	
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
感染性腸炎	2	(0.8)
眼感染	1	(0.4)
毛包炎	5	(2.1)
皮膚真菌感染	2	(0.8)
せつ	1	(0.4)
胃腸炎	8	(3.4)
ウイルス性胃腸炎	2	(0.8)
消化管感染	2	(0.8)
陰部単純ヘルペス	1	(0.4)
真菌性性器感染	1	(0.4)
歯肉炎	1	(0.4)
ヘリコバクター十二指腸潰瘍	1	(0.4)
ヘリコバクター感染	1	(0.4)
単純ヘルペス	3	(1.3)
帯状疱疹	5	(2.1)
咬傷感染	1	(0.4)
感染性嚢腫	1	(0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
インフルエンザ	5 (2.1)
喉頭炎	3 (1.3)
潜伏結核	6 (2.5)
上咽頭炎	37 (15.6)
食道カンジダ症	2 (0.8)
眼部単純ヘルペス	1 (0.4)
口腔カンジダ症	2 (0.8)
口腔ヘルペス	4 (1.7)
中耳炎	3 (1.3)
パスツレラ感染	1 (0.4)
歯周炎	1 (0.4)
咽頭炎	3 (1.3)
気道感染	8 (3.4)
鼻炎	5 (2.1)
副鼻腔炎	2 (0.8)
足部白癬	3 (1.3)
癜風	2 (0.8)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
扁桃炎	5 (2.1)
歯感染	2 (0.8)
上気道感染	26 (10.9)
尿路感染	6 (2.5)
ウイルス感染	4 (1.7)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)
創傷感染	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.1.1.1.2

表 2.7.4.7-7. Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events - Long Term by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set, Overall Population) M16-098

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
Any adverse event	146 (80.2)
血液およびリンパ系障害	7 (3.8)
貧血	2 (1.1)
白血球減少症	1 (0.5)
好中球減少症	5 (2.7)
好中球増加症	1 (0.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)
ジルベール症候群	1 (0.5)
耳および迷路障害	6 (3.3)
耳垢栓塞	1 (0.5)
耳鳴	2 (1.1)
回転性めまい	2 (1.1)
頭位性回転性めまい	2 (1.1)
内分泌障害	1 (0.5)
甲状腺腫	1 (0.5)
眼障害	13 (7.1)
霰粒腫	2 (1.1)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
眼障害 (Cont.)	
ドライアイ	2 (1.1)
眼痛	1 (0.5)
緑内障	1 (0.5)
虹彩毛様体炎	6 (3.3)
虹彩炎	1 (0.5)
ぶどう膜炎	2 (1.1)
視力低下	1 (0.5)
胃腸障害	45 (24.7)
腹部不快感	3 (1.6)
腹部膨満	1 (0.5)
腹痛	3 (1.6)
上腹部痛	5 (2.7)
裂肛	1 (0.5)
裂肛出血	1 (0.5)
口角口唇炎	1 (0.5)
アフタ性潰瘍	1 (0.5)
齲歯	2 (1.1)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
胃腸障害 (Cont.)	
下痢	12 (6.6)
消化不良	7 (3.8)
小腸炎	1 (0.5)
鼓腸	2 (1.1)
食中毒	1 (0.5)
胃障害	1 (0.5)
胃炎	1 (0.5)
舌炎	1 (0.5)
痔核	1 (0.5)
単径ヘルニア	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)
悪心	5 (2.7)
歯周病	1 (0.5)
直腸出血	2 (1.1)
脂肪便	1 (0.5)
口内炎	1 (0.5)
歯の障害	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
胃腸障害 (Cont.)	
歯痛	2 (1.1)
嘔吐	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (6.6)
無力症	4 (2.2)
疲労	1 (0.5)
インフルエンザ様疾患	4 (2.2)
倦怠感	1 (0.5)
発熱	3 (1.6)
治療非遵守	1 (0.5)
肝胆道系障害	5 (2.7)
肝機能異常	1 (0.5)
脂肪肝	4 (2.2)
免疫系障害	2 (1.1)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.5)
季節性アレルギー	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	92 (50.5)
真菌性肛門感染	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
気管支炎	7 (3.8)
蜂巣炎	1 (0.5)
クラミジア感染	1 (0.5)
結膜炎	1 (0.5)
膀胱炎	3 (1.6)
歯瘭	1 (0.5)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.5)
耳感染	1 (0.5)
感染性腸炎	2 (1.1)
眼感染	1 (0.5)
毛包炎	2 (1.1)
皮膚真菌感染	2 (1.1)
せつ	1 (0.5)
胃腸炎	6 (3.3)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.1)
消化管感染	2 (1.1)
陰部単純ヘルペス	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
真菌性性器感染	1 (0.5)
歯肉炎	1 (0.5)
ヘリコバクター十二指腸潰瘍	1 (0.5)
ヘリコバクター感染	1 (0.5)
単純ヘルペス	2 (1.1)
帯状疱疹	4 (2.2)
咬傷感染	1 (0.5)
感染性嚢腫	1 (0.5)
インフルエンザ	5 (2.7)
喉頭炎	1 (0.5)
潜伏結核	6 (3.3)
上咽頭炎	30 (16.5)
食道カンジダ症	1 (0.5)
眼部単純ヘルペス	1 (0.5)
口腔カンジダ症	2 (1.1)
口腔ヘルペス	3 (1.6)
中耳炎	2 (1.1)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
パスツレラ感染	1 (0.5)
歯周炎	1 (0.5)
咽頭炎	3 (1.6)
気道感染	5 (2.7)
鼻炎	5 (2.7)
副鼻腔炎	2 (1.1)
足部白癬	2 (1.1)
癜風	2 (1.1)
扁桃炎	4 (2.2)
歯感染	2 (1.1)
上気道感染	22 (12.1)
尿路感染	4 (2.2)
ウイルス感染	4 (2.2)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	1 (0.5)
創傷感染	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	25 (13.7)
動物咬傷	1 (0.5)
節足動物咬傷	1 (0.5)
閉鎖性眼球損傷	1 (0.5)
挫傷	4 (2.2)
上顎炎	2 (1.1)
顔面骨骨折	1 (0.5)
転倒	2 (1.1)
腓骨骨折	1 (0.5)
足骨折	1 (0.5)
眼内異物	2 (1.1)
腸脛靱帯症候群	1 (0.5)
靱帯捻挫	1 (0.5)
四肢損傷	4 (2.2)
多発骨折	1 (0.5)
肉離れ	1 (0.5)
橈骨骨折	1 (0.5)
皮膚裂傷	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)	
刺創	1 (0.5)
歯牙損傷	1 (0.5)
上肢骨折	1 (0.5)
創傷	1 (0.5)
臨床検査	39 (21.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (6.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23 (12.6)
拡張期血圧上昇	2 (1.1)
血圧上昇	1 (0.5)
眼圧上昇	1 (0.5)
リンパ球数減少	2 (1.1)
好中球数減少	1 (0.5)
赤血球数減少	1 (0.5)
体重減少	2 (1.1)
体重増加	3 (1.6)
四肢x線異常	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
代謝および栄養障害	14 (7.7)
脂質異常症	2 (1.1)
痛風	1 (0.5)
高コレステロール血症	4 (2.2)
高脂血症	3 (1.6)
高トリグリセリド血症	2 (1.1)
鉄欠乏	1 (0.5)
ビタミンD欠乏	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	40 (22.0)
強直性脊椎炎	9 (4.9)
関節痛	5 (2.7)
関節炎	2 (1.1)
背部痛	6 (3.3)
滑液包炎	1 (0.5)
腱付着部症	2 (1.1)
椎間板突出	1 (0.5)
関節ロック	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)	
関節腫脹	3 (1.6)
筋拘縮	2 (1.1)
筋痙縮	2 (1.1)
筋骨格硬直	1 (0.5)
筋肉痛	3 (1.6)
頚部痛	4 (2.2)
骨炎	1 (0.5)
変形性関節症	3 (1.6)
骨粗鬆症	1 (0.5)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.5)
関節周囲炎	1 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群	2 (1.1)
シェーグレン症候群	1 (0.5)
変形性脊椎症	1 (0.5)
顎関節症候群	1 (0.5)
腱障害	1 (0.5)
腱炎	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)	
斜頚	1 (0.5)
弾発指	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）	3 (1.6)
線維腫	1 (0.5)
脂漏性角化症	1 (0.5)
舌扁平上皮癌	1 (0.5)
神経系障害	25 (13.7)
浮動性めまい	3 (1.6)
頭痛	15 (8.2)
片側錯感覚	1 (0.5)
不全片麻痺	1 (0.5)
感覚鈍麻	2 (1.1)
神経痛	1 (0.5)
錯感覚	1 (0.5)
坐骨神経痛	4 (2.2)
傾眠	1 (0.5)
失神	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
精神障害	9 (4.9)
うつ病	2 (1.1)
不眠症	4 (2.2)
リビドー減退	1 (0.5)
睡眠障害	2 (1.1)
腎および尿路障害	7 (3.8)
排尿困難	1 (0.5)
血尿	1 (0.5)
多尿	1 (0.5)
腎嚢胞	3 (1.6)
腹圧性尿失禁	1 (0.5)
尿道痛	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	6 (3.3)
バルトリン嚢腫	1 (0.5)
良性前立腺肥大症	2 (1.1)
不正子宮出血	1 (0.5)
子宮脱	1 (0.5)
膣出血	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (7.1)
アレルギー性咳嗽	1 (0.5)
喘息	1 (0.5)
咳嗽	3 (1.6)
呼吸困難	1 (0.5)
鼻粘膜潰瘍	1 (0.5)
口腔咽頭痛	2 (1.1)
咽頭ポリープ	1 (0.5)
咽頭潰瘍	1 (0.5)
湿性咳嗽	3 (1.6)
鼻漏	1 (0.5)
副鼻腔うっ血	1 (0.5)
いびき	1 (0.5)
変色痰	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	31 (17.0)
ざ瘡	5 (2.7)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)	
光線角化症	1 (0.5)
脱毛症	1 (0.5)
水疱	1 (0.5)
皮膚嚢腫	1 (0.5)
皮膚炎	2 (1.1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	1 (0.5)
水疱性皮膚炎	1 (0.5)
薬疹	1 (0.5)
斑状出血	1 (0.5)
毛質異常	1 (0.5)
多汗症	2 (1.1)
間擦疹	1 (0.5)
爪破損	1 (0.5)
爪甲脱落症	1 (0.5)
そう痒症	2 (1.1)
乾癬	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)	
発疹	2 (1.1)
紅斑性皮疹	1 (0.5)
毛孔性皮疹	1 (0.5)
丘疹性皮疹	2 (1.1)
そう痒性皮疹	1 (0.5)
酒さ	1 (0.5)
脂漏	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)
蕁麻疹	1 (0.5)
血管障害	12 (6.6)
大動脈拡張	1 (0.5)
高血圧	9 (4.9)
高血圧緊急症	1 (0.5)
リンパ浮腫	1 (0.5)
血管炎	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3　1.2.1.3 J

表 2.7.4.7-8. Subjects with Treatment-Emergent Severe Adverse Events - Period 1 by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) M16-098

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
Any adverse event	2 (2.1)	0
眼障害	1 (1.1)	0
虹彩毛様体炎	1 (1.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0
交通事故	1 (1.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	0
背部痛	1 (1.1)	0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier. Event with unknown or life threatening toxicity grade is being counted as severe.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 1.3.4.1

表 2.7.4.7-9. Treatment-Emergent Severe Adverse Events per 100 Patient-Years (PYs) - Long Term by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) M16-098

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
Any adverse event	7 (2.9)
耳および迷路障害	1 (0.4)
回転性めまい	1 (0.4)
眼障害	1 (0.4)
虹彩毛様体炎	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)
多発骨折	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)
筋骨格硬直	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)
舌扁平上皮癌	1 (0.4)
血管障害	1 (0.4)
高血圧緊急症	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years. Event with unknown or life threatening toxicity grade is being counted as severe.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 1.3.4.2

表 2.7.4.7-10. Listing of Subjects with Treatment-Emergent Serious Adverse Events - Period 1 (Safety Analysis Set) M16-098

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 21.1 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 MG QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:7[redacted].[redacted] KG								
	P1	1 TO 102	69	69	R: WORSENING OF CERVICAL SPONDYLOSIS 4/5 S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 変形性脊椎症 L: Cervical spondylosis		T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: SURGERY	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: SPA A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P1 = Period 1 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 21.1 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: PLACEBO								
[redacted] AGE:2[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:6[redacted].[redacted] KG								
	P1	1 TO 99	61	61	R: CIRCULATION DYSREGULATION S: 心臓障害 P: 心血管障害 L: Disorder circulatory system	E: 64 L: 4 DAYS	T: MILD R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: INTAKEN OF ANTIBIOTIC A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P1 = Period 1 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.5.2.1

表 2.7.4.7-11. Listing of Subjects with Treatment-Emergent Serious Adverse Events - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

Subject Number	------ Epoch Name	Epoch Interval	----- RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:7[redacted].[redacted] KG								
	P1	1 TO 102	69	69	R: WORSENING OF CERVICAL SPONDYLOSIS 4/5 S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 変形性脊椎症 L: Cervical spondylosis	E: 136 L: 68 DAYS	T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: SURGERY O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: SPA A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P1 = Period 1 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:5[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:11[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	170	268	R: WORSENING OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA S: 生殖系および乳房障害 P: 良性前立腺肥大症 L: Benign prostatic hyperplasia	E: 270 L: 3 DAYS	T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: SURGERY	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: AGE OF THE SUBJECT, PROSTATA HYPERPLASIA (BENIGNE) IN THE MEDICAL HISTORY A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG								
	P2	100 TO 476	10	109	R: MULTIPLE FRACTURES S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 多発骨折 L: Multiple fractures	E: 188 L: 80 DAYS	T: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION O: THE SUBJECT WAS UNDER THE INFLUENCE OF ALCOHOL DURING AN ACCIDENT. A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:7[redacted] SEX:FEMALE RACE:ASIAN WEIGHT:5[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	236	334	R: HYPERTENSIVE EMERGENCY S: 血管障害 P: 高血圧緊急症 L: Hypertensive emergency	E: 337 L: 4 DAYS	T: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: INDUCED BY EXERCISE A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:7[redacted] SEX:FEMALE RACE:ASIAN WEIGHT:5[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	284	382	R: SYNCOPE S: 神経系障害 P: 失神 L: Syncope	E: 383 L: 2 DAYS	T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: BY BATHING IN SITUATIONS WHERE WATER INTAKE IS LOW PROBABLE FAINTING WITH TRANSIENT HYPOTENSION A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted]	AGE:6[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:7[redacted].[redacted] KG							
	P2	95 TO	93	187	R: PERIARTHRITIS HUMEROSCAPULARIS S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 関節周囲炎 L: Periarthritis scapulohumeralis		T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: REPEITIVE STRENOUS EXERCISE THE PATIENT IS A GYM TEACHER A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	281	379	R: WORSENING OF OSTEOARTHRITIS OF HIPS S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 変形性関節症 L: Osteoarthritis aggravated	E: 385 L: 7 DAYS	T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: OSTEOARTHRITIS A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted]	AGE:5[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:5[redacted].[redacted] KG							
	P2	100 TO	51	150	R: FRACTURE OF THE DISTAL RADIUS OF THE RIGHT BONE S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 橈骨骨折 L: Radius fracture	E: 152 L: 3 DAYS	T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: FALL ON THE ICE RINK A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:10[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO 280	156	254	R: BENIGN PAROXYSMAL POSITIONAL VERTIGO S: 耳および迷路障害 P: 頭位性回転性めまい L: Benign paroxysmal positional vertigo	O: YES	T: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: DISCONTINUED STUDY	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION O: HYPER CHOLESTROLEMIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:10[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO 280	156	254	R: PARESTESIA RIGHT SIDE S: 神経系障害 P: 片側錯感覚 L: Hemiparesthesia	O: YES	T: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: NONE	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: HERNIATED DISC C5-C6, C6-C7 A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	85	183	R: ASCENDING AORTA DILATATION S: 血管障害 P: 大動脈拡張 L: Ascending aortic dilatation		T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: ECHOCARDIOGRAM AND VASCULAR REVIEW REQUESTED. RADIOLOGY REVIEW REQUESTED TO COMPARE PREVIOUS IMAGING.	S: YES, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION O: MOST LIKELY DUE TO UNDERLYING PREVIOUS INFLAMMATION FROM ANKYLOSING SPONDYLITIS. A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG								
	P2	96 TO 146	51	146	R: NONKERATINIZING SQUAMOUS CELL CARCINOMA TUMOR R)TONGUE BASE S: 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） P: 舌扁平上皮癌 L: Squamous cell carcinoma of the tongue	O: YES	T: LIFE THREATENING R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: DISCONTINUED STUDY O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: CIGARETTE SMOKING A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:ASIAN WEIGHT:5[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	373	471	R: NASAL BONE FRACTURE S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 顔面骨骨折 L: Fractured nose	E: 480 L: 10 DAYS	T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY DISCONTINUED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: FALL OVER A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:2[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:6[redacted].[redacted] KG								
	P1	1 TO 99	61	61	R: CIRCULATION DYSREGULATION S: 心臓障害 P: 心血管障害 L: Disorder circulatory system	E: 64 L: 4 DAYS	T: MILD R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: INTAKEN OF ANTIBIOTIC A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P1 = Period 1 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:7[redacted].[redacted] KG								
	P2	106 TO	304	409	R: PROLAPS UTERI S: 生殖系および乳房障害 P: 子宮脱 L: Uterine prolapse	E: 463 L: 55 DAYS	T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: HYSTERECTOMY AND OVARECTOMY INDICATED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION O: AGE A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.5.2.2

表 2.7.4.7-12. Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug - Period 1 by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) M16-098

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
Any adverse event	3 (3.2)	2 (2.2)
胃腸障害	1 (1.1)	0
消化不良	1 (1.1)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (1.1)
中耳炎	0	1 (1.1)
臨床検査	1 (1.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	1 (1.1)
環軸椎不安定	1 (1.1)	0
筋肉痛	0	1 (1.1)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.2.1

表 2.7.4.7-13. Overview of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Long Term (Safety Analysis Set, Overall Population)
M16-098

	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n (%)
Subjects with any treatment-emergent	
Infection	95 (52.2)
Serious infection	0
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zosters	3 (1.6)
Possible malignancy	1 (0.5)
Malignancy	1 (0.5)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0
Malignancy other than NMSC	1 (0.5)
Lymphoma	0
Hepatic disorder	15 (8.2)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0
Anemia	3 (1.6)
Neutropenia	5 (2.7)
Lymphopenia	2 (1.1)
Herpes zoster	4 (2.2)
Serious herpes zoster	0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	23 (12.6)
Renal dysfunction	0
Active tuberculosis	6 (3.3)
Adjudicated MACE*	0
Adjudicated venous thromboembolic events**	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3__1.1.2.5_J

表 2.7.4.7-14. Treatment-Emergent Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zosters per 100 Patient-Years (PYs) - Long Term by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) M16-098

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
Any adverse event	2 (0.8)
感染症および寄生虫症	2 (0.8)
食道カンジダ症	2 (0.8)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 2.4.1.2.2

表 2.7.4.7-15. Analysis of Mean Change from Baseline for Selected Hematology and Chemistry - Period 1 (Safety Analysis Set) M16-098

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group: Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	Between Group Comparison: Compare to Placebo Mean	CI 95%
HEMOGLOBIN (G/L)										
Baseline										
Placebo	94		139.9							
ABT-494 15 mg QD	93		137.3						-2.6	(-6.64, 1.41)
Week 4										
Placebo	92	140.0	139.3	-0.7	5.53	-15.0	-1.0	12.0		
ABT-494 15 mg QD	90	137.4	138.4	1.0	6.77	-18.0	1.5	15.0	1.7	(-0.13, 3.48)
Week 8										
Placebo	91	140.1	138.7	-1.4	6.53	-19.0	-1.0	17.0		
ABT-494 15 mg QD	90	137.1	137.1	-0.0	8.18	-22.0	1.0	27.0	1.4	(-0.80, 3.54)
Week 12										
Placebo	87	140.2	139.0	-1.3	6.88	-19.0	-1.0	12.0		
ABT-494 15 mg QD	89	137.1	136.5	-0.6	9.88	-21.0	-1.0	34.0	0.6	(-1.91, 3.16)
Week 14										
Placebo	84	139.5	139.3	-0.2	6.67	-16.0	0.0	16.0		
ABT-494 15 mg QD	86	137.3	137.3	0.1	8.35	-19.0	0.5	21.0	0.3	(-2.03, 2.55)

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	Between Group Comparison Compare to Placebo Mean	CI 95%
PLATELETS (10^9/L)										
Baseline										
Placebo	94		282.7							
ABT-494 15 mg QD	93		275.1						-7.7	(-27.05, 11.73)
Week 4										
Placebo	92	284.5	270.1	-14.5	35.67	-112.0	-14.0	148.0		
ABT-494 15 mg QD	89	276.4	253.6	-22.9	46.75	-201.0	-23.0	75.0	-8.4	(-20.57, 3.78)
Week 8										
Placebo	91	284.3	278.0	-6.3	39.26	-111.0	-5.0	166.0		
ABT-494 15 mg QD	90	278.5	263.2	-15.3	48.95	-232.0	-10.0	88.0	-8.9	(-21.95, 4.07)
Week 12										
Placebo	87	282.4	282.1	-0.3	41.23	-87.0	2.0	178.0		
ABT-494 15 mg QD	88	278.6	272.5	-6.1	52.15	-223.0	-0.5	121.0	-5.8	(-19.85, 8.22)
Week 14										
Placebo	84	287.0	287.9	1.0	43.76	-90.0	-2.5	166.0		
ABT-494 15 mg QD	84	274.9	283.3	8.4	52.93	-255.0	9.0	181.0	7.4	(-7.38, 22.21)

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	Between Group Comparison Compare to Placebo Mean	CI 95%
NEUTROPHILS (10^9/L)										
Baseline										
Placebo	94		4.729							
ABT-494 15 mg QD	93		4.552						-0.177	(-0.6221, 0.2683)
Week 4										
Placebo	92	4.771	4.620	-0.150	1.3154	-4.170	-0.190	4.120		
ABT-494 15 mg QD	90	4.581	3.607	-0.974	1.4434	-6.240	-0.740	2.860	-0.824	(-1.2274, -0.4199)
Week 8										
Placebo	91	4.742	4.536	-0.206	1.3363	-4.010	-0.220	7.220		
ABT-494 15 mg QD	90	4.602	3.763	-0.839	1.4807	-4.180	-0.735	4.530	-0.633	(-1.0466, -0.2193)
Week 12										
Placebo	87	4.734	4.623	-0.111	1.2422	-3.750	-0.090	3.520		
ABT-494 15 mg QD	89	4.598	3.907	-0.691	1.5793	-6.660	-0.600	3.300	-0.580	(-1.0038, -0.1571)
Week 14										
Placebo	84	4.717	4.665	-0.052	1.3755	-4.180	-0.065	4.190		
ABT-494 15 mg QD	86	4.569	3.974	-0.595	1.6121	-6.600	-0.290	2.680	-0.543	(-0.9969, -0.0884)

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	Between Group Comparison Compare to Placebo Mean	CI 95%
LYMPHOCYTES (10^9/L)										
Baseline										
Placebo	94		1.924							
ABT-494 15 mg QD	93		1.842						-0.081	(-0.2294, 0.0667)
Week 4										
Placebo	92	1.929	1.808	-0.121	0.3310	-1.120	-0.130	0.520		
ABT-494 15 mg QD	90	1.848	2.043	0.195	0.3930	-0.950	0.160	1.400	0.315	(0.2091, 0.4215)
Week 8										
Placebo	91	1.917	1.925	0.008	0.4191	-0.730	-0.020	2.510		
ABT-494 15 mg QD	90	1.848	1.952	0.104	0.4158	-1.440	0.075	1.060	0.096	(-0.0267, 0.2182)
Week 12										
Placebo	87	1.929	1.902	-0.027	0.4203	-1.480	-0.070	1.010		
ABT-494 15 mg QD	89	1.839	2.024	0.186	0.4802	-1.090	0.090	1.750	0.213	(0.0786, 0.3474)
Week 14										
Placebo	84	1.903	1.918	0.015	0.3540	-0.660	-0.055	1.370		
ABT-494 15 mg QD	86	1.851	1.990	0.139	0.4730	-1.340	0.135	1.750	0.124	(-0.0028, 0.2507)

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	Between Group Comparison Compare to Placebo Mean	CI 95%
ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)										
Baseline										
Placebo	94		25.9							
ABT-494 15 mg QD	93		21.7						-4.2	(-11.01, 2.56)
Week 4										
Placebo	91	25.9	23.6	-2.3	28.89	-244.0	1.0	45.0		
ABT-494 15 mg QD	91	22.0	26.4	4.5	10.26	-26.0	3.0	48.0	6.7	(0.41, 13.09)
Week 8										
Placebo	91	23.3	22.9	-0.4	11.79	-74.0	0.0	30.0		
ABT-494 15 mg QD	89	21.0	25.6	4.6	10.46	-27.0	4.0	53.0	5.0	(1.72, 8.28)
Week 12										
Placebo	88	25.0	21.7	-3.4	28.57	-250.0	0.0	45.0		
ABT-494 15 mg QD	89	20.8	25.4	4.6	10.06	-43.0	3.0	33.0	7.9	(1.57, 14.25)
Week 14										
Placebo	85	25.8	23.1	-2.7	23.73	-182.0	0.0	36.0		
ABT-494 15 mg QD	87	20.7	26.6	5.8	12.43	-34.0	4.0	68.0	8.5	(2.80, 14.17)

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	Between Group Comparison Compare to Placebo Mean	CI 95%
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)										
Baseline										
Placebo	94		23.0							
ABT-494 15 mg QD	93		22.3						-0.6	(-4.48, 3.23)
Week 4										
Placebo	90	22.1	21.2	-1.0	14.03	-115.0	1.0	32.0		
ABT-494 15 mg QD	91	22.4	26.8	4.4	11.34	-19.0	3.0	90.0	5.3	(1.58, 9.06)
Week 8										
Placebo	91	22.8	21.4	-1.3	13.28	-94.0	0.0	41.0		
ABT-494 15 mg QD	89	21.8	26.0	4.2	11.89	-22.0	3.0	96.0	5.5	(1.81, 9.23)
Week 12										
Placebo	88	21.8	20.8	-1.0	8.40	-37.0	0.0	28.0		
ABT-494 15 mg QD	89	21.3	25.3	4.0	8.05	-35.0	5.0	32.0	5.0	(2.54, 7.42)
Week 14										
Placebo	85	22.2	20.8	-1.4	14.14	-113.0	1.0	28.0		
ABT-494 15 mg QD	87	21.8	27.6	5.8	16.54	-49.0	4.0	127.0	7.2	(2.59, 11.86)

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	Between Group Comparison Compare to Placebo Mean	CI 95%
BILIRUBIN (UMOL/L)										
Baseline										
Placebo	94		8.3							
ABT-494 15 mg QD	93		7.5						-0.8	(-1.92, 0.33)
Week 4										
Placebo	91	8.3	8.5	0.2	4.44	-7.0	0.0	32.0		
ABT-494 15 mg QD	91	7.5	9.4	1.9	3.38	-5.0	2.0	18.0	1.7	(0.54, 2.85)
Week 8										
Placebo	91	8.3	8.0	-0.4	2.86	-9.0	0.0	13.0		
ABT-494 15 mg QD	89	7.5	9.3	1.8	3.61	-6.0	1.0	16.0	2.2	(1.26, 3.17)
Week 12										
Placebo	88	8.3	8.1	-0.2	3.92	-8.0	0.0	27.0		
ABT-494 15 mg QD	90	7.5	9.7	2.2	3.70	-6.8	2.0	16.0	2.4	(1.24, 3.50)
Week 14										
Placebo	85	8.3	8.3	-0.0	3.74	-6.0	0.0	23.0		
ABT-494 15 mg QD	87	7.5	9.3	1.8	4.28	-5.0	1.0	21.0	1.8	(0.62, 3.04)

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	Between Group Comparison Compare to Placebo Mean	CI 95%
CREATINE KINASE (U/L)										
Baseline										
Placebo	94		182.7							
ABT-494 15 mg QD	93		144.0						-38.7	(-156.68, 79.32)
Week 4										
Placebo	91	182.6	130.1	-52.5	570.79	-5364.0	-1.0	484.0		
ABT-494 15 mg QD	91	144.1	211.0	66.9	213.53	-1013.0	52.0	1113.0	119.4	(-6.69, 245.43)
Week 8										
Placebo	91	184.9	158.3	-26.6	442.87	-3876.0	-6.0	1187.0		
ABT-494 15 mg QD	89	143.3	202.7	59.4	195.95	-1064.0	40.0	544.0	86.0	(-15.17, 187.08)
Week 12										
Placebo	88	125.5	136.7	11.2	196.88	-187.0	-2.5	1782.0		
ABT-494 15 mg QD	90	143.8	216.1	72.3	232.52	-987.0	56.5	1583.0	61.1	(-2.74, 124.86)
Week 14										
Placebo	85	186.1	128.3	-57.8	589.95	-5357.0	0.0	611.0		
ABT-494 15 mg QD	87	146.0	204.5	58.5	228.54	-1055.0	59.0	1284.0	116.4	(-17.74, 250.45)

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	Between Group Comparison Compare to Placebo Mean	CI 95%
CREATININE (UMOL/L)										
Baseline										
Placebo	94		71.3							
ABT-494 15 mg QD	93		70.4						-0.9	(-4.70, 2.96)
Week 4										
Placebo	91	71.6	72.1	0.5	8.87	-35.4	0.0	24.0		
ABT-494 15 mg QD	92	70.3	75.0	4.7	7.78	-13.0	5.0	34.0	4.2	(1.75, 6.61)
Week 8										
Placebo	91	71.5	71.4	-0.1	7.85	-26.5	0.0	17.0		
ABT-494 15 mg QD	89	71.0	75.8	4.8	7.64	-14.0	5.0	21.0	4.9	(2.62, 7.18)
Week 12										
Placebo	88	71.3	72.1	0.8	7.91	-26.5	0.0	24.0		
ABT-494 15 mg QD	90	70.9	75.3	4.4	7.87	-11.0	4.0	28.0	3.6	(1.22, 5.89)
Week 14										
Placebo	85	71.1	71.5	0.3	8.56	-17.7	0.0	30.0		
ABT-494 15 mg QD	87	70.9	74.3	3.5	7.38	-17.7	3.0	19.0	3.1	(0.74, 5.54)

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	Between Group Comparison Compare to Placebo Mean	CI 95%
HDL CHOLESTEROL (MMOL/L)										
Baseline										
Placebo	94		1.353							
ABT-494 15 mg QD	93		1.374						0.020	(-0.0926, 0.1334)
Week 4										
Placebo	91	1.357	1.321	-0.036	0.1661	-0.660	-0.030	0.480		
ABT-494 15 mg QD	92	1.377	1.647	0.269	0.2731	-0.390	0.260	1.200	0.305	(0.2390, 0.3711)
Week 8										
Placebo	91	1.365	1.361	-0.004	0.1715	-0.370	0.000	0.710		
ABT-494 15 mg QD	90	1.364	1.650	0.286	0.2755	-0.466	0.260	1.160	0.290	(0.2229, 0.3574)
Week 12										
Placebo	88	1.357	1.366	0.009	0.1854	-0.500	0.010	0.680		
ABT-494 15 mg QD	90	1.364	1.636	0.272	0.2998	-0.500	0.220	1.210	0.263	(0.1889, 0.3367)
Week 14										
Placebo	84	1.367	1.377	0.010	0.1771	-0.380	-0.023	0.790		
ABT-494 15 mg QD	87	1.369	1.632	0.263	0.2886	-0.380	0.220	1.410	0.253	(0.1804, 0.3256)

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	Between Group Comparison Compare to Placebo Mean	CI 95%
LDL CHOLESTEROL (MMOL/L)										
Baseline										
Placebo	93		2.771							
ABT-494 15 mg QD	93		2.726						-0.045	(-0.2928, 0.2028)
Week 4										
Placebo	87	2.770	2.691	-0.079	0.4992	-2.620	-0.026	1.050		
ABT-494 15 mg QD	90	2.745	3.043	0.299	0.5469	-1.604	0.305	1.655	0.378	(0.2224, 0.5333)
Week 8										
Placebo	89	2.768	2.679	-0.089	0.4902	-1.620	-0.060	1.629		
ABT-494 15 mg QD	87	2.708	3.063	0.355	0.5563	-0.620	0.300	1.880	0.444	(0.2882, 0.6000)
Week 12										
Placebo	86	2.766	2.642	-0.124	0.5631	-2.290	-0.085	1.770		
ABT-494 15 mg QD	86	2.689	2.908	0.219	0.6409	-2.180	0.300	1.500	0.343	(0.1614, 0.5246)
Week 14										
Placebo	83	2.805	2.722	-0.083	0.4341	-1.170	-0.090	1.470		
ABT-494 15 mg QD	85	2.696	3.014	0.318	0.6099	-1.740	0.290	1.930	0.401	(0.2395, 0.5627)

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	Between Group Comparison Compare to Placebo Mean	CI 95%
TOTAL CHOLESTEROL/HDL CHOLESTEROL (RATIO) (MMOL/L)										
Baseline										
Placebo	94		3.701							
ABT-494 15 mg QD	93		3.664						-0.037	(-0.3816, 0.3078)
Week 4										
Placebo	91	3.711	3.739	0.028	0.4646	-1.327	-0.001	1.589		
ABT-494 15 mg QD	92	3.672	3.538	-0.134	0.7147	-2.367	-0.145	4.450	-0.161	(-0.3374, 0.0146)
Week 8										
Placebo	91	3.676	3.650	-0.026	0.5554	-1.269	-0.040	2.093		
ABT-494 15 mg QD	90	3.654	3.526	-0.128	0.7771	-2.579	-0.183	5.244	-0.102	(-0.3002, 0.0957)
Week 12										
Placebo	88	3.707	3.682	-0.025	0.5571	-1.453	-0.055	2.302		
ABT-494 15 mg QD	90	3.654	3.798	0.145	3.4826	-2.412	-0.201	32.280	0.169	(-0.5725, 0.9112)
Week 14										
Placebo	84	3.694	3.610	-0.083	0.4601	-1.363	-0.079	1.466		
ABT-494 15 mg QD	87	3.656	3.585	-0.071	1.3931	-2.701	-0.102	11.294	0.012	(-0.3033, 0.3277)

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum	Between Group Comparison Compare to Placebo Mean	CI 95%
LDL/HDL CHOLESTEROL (RATIO) (MMOL/L)										
Baseline										
Placebo	93		2.169							
ABT-494 15 mg QD	93		2.152						-0.017	(-0.2785, 0.2441)
Week 4										
Placebo	87	2.150	2.147	-0.004	0.3732	-0.950	0.013	1.110		
ABT-494 15 mg QD	90	2.134	2.005	-0.129	0.3427	-0.795	-0.130	0.678	-0.125	(-0.2314, -0.0190)
Week 8										
Placebo	89	2.145	2.095	-0.050	0.4224	-1.070	-0.036	1.086		
ABT-494 15 mg QD	87	2.113	1.997	-0.116	0.3667	-1.132	-0.136	0.953	-0.066	(-0.1839, 0.0517)
Week 12										
Placebo	86	2.164	2.096	-0.068	0.4290	-0.978	-0.059	1.926		
ABT-494 15 mg QD	86	2.102	1.917	-0.186	0.4756	-2.193	-0.125	1.146	-0.117	(-0.2537, 0.0190)
Week 14										
Placebo	83	2.180	2.115	-0.066	0.3346	-0.830	-0.084	1.329		
ABT-494 15 mg QD	85	2.118	1.964	-0.153	0.4928	-2.386	-0.118	0.894	-0.088	(-0.2164, 0.0408)

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　4.1.2.1

表 2.7.4.7-16. Treatment-Emergent Hepatic Disorder per 100 Patient-Years (PYs) - Long Term by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) M16-098

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
Any adverse event	24 (10.1)
肝胆道系障害	5 (2.1)
肝機能異常	1 (0.4)
脂肪肝	4 (1.7)
臨床検査	19 (8.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (5.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.9)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3__2.4.2.3.2

表 2.7.4.7-17. Treatment-Emergent Adverse Events per 100 Patient-Years (PYs) - Long Term by Primary MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum Relationship to Study Drug (Safety Analysis Set) M16-098

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
Any adverse event	618 (260.1)
No Reasonable Possibility	432 (181.8)
Reasonable Possibility	186 (78.3)
血液およびリンパ系障害	10 (4.2)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
Reasonable Possibility	8 (3.4)
貧血	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
白血球減少症	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
好中球減少症	6 (2.5)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	5 (2.1)
好中球増加症	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
先天性、家族性および遺伝性障害 (Cont.)	
ジルベール症候群	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
耳および迷路障害	7 (2.9)
No Reasonable Possibility	5 (2.1)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
耳垢栓塞	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
耳鳴	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
回転性めまい	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
頭位性回転性めまい	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
内分泌障害	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
内分泌障害 (Cont.)	
甲状腺腫	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
眼障害	21 (8.8)
No Reasonable Possibility	21 (8.8)
霰粒腫	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
ドライアイ	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
眼痛	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
緑内障	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
虹彩毛様体炎	10 (4.2)
No Reasonable Possibility	10 (4.2)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
眼障害 (Cont.)	
虹彩炎	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
ぶどう膜炎	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
視力低下	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
胃腸障害	64 (26.9)
No Reasonable Possibility	49 (20.6)
Reasonable Possibility	15 (6.3)
腹部不快感	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
腹部膨満	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
腹痛	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)	
上腹部痛	6 (2.5)
No Reasonable Possibility	4 (1.7)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
裂肛	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
裂肛出血	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
口角口唇炎	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
アフタ性潰瘍	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
齲歯	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
下痢	12 (5.1)
No Reasonable Possibility	10 (4.2)
Reasonable Possibility	2 (0.8)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)	
消化不良	7 (2.9)
No Reasonable Possibility	5 (2.1)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
小腸炎	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
鼓腸	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
食中毒	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
胃障害	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
胃炎	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
舌炎	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)	
痔核	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
鼠径ヘルニア	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
悪心	5 (2.1)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
歯周病	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
直腸出血	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
脂肪便	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)	
口内炎	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
歯の障害	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
歯痛	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
嘔吐	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (7.6)
No Reasonable Possibility	10 (4.2)
Reasonable Possibility	8 (3.4)
無力症	4 (1.7)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	3 (1.3)
疲労	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
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	8 (3.4)
No Reasonable Possibility	6 (2.5)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
倦怠感	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
発熱	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
治療非遵守	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
肝胆道系障害	5 (2.1)
No Reasonable Possibility	4 (1.7)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
肝機能異常	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
脂肪肝	4 (1.7)
No Reasonable Possibility	4 (1.7)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
免疫系障害	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
季節性アレルギー	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	190 (80.0)
No Reasonable Possibility	111 (46.7)
Reasonable Possibility	79 (33.2)
真菌性肛門感染	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
気管支炎	7 (2.9)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
Reasonable Possibility	4 (1.7)
蜂巣炎	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
クラミジア感染	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
結膜炎	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
膀胱炎	4 (1.7)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
歯瘭	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
耳感染	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
感染性腸炎	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
眼感染	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
毛包炎	5 (2.1)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
皮膚真菌感染	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
せつ	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
胃腸炎	8 (3.4)
No Reasonable Possibility	6 (2.5)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
消化管感染	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
陰部単純ヘルペス	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
真菌性性器感染	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
歯肉炎	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
ヘリコバクター十二指腸潰瘍	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
ヘリコバクター感染	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
単純ヘルペス	3 (1.3)
Reasonable Possibility	3 (1.3)
帯状疱疹	5 (2.1)
Reasonable Possibility	5 (2.1)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
咬傷感染	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
感染性嚢腫	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
インフルエンザ	5 (2.1)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
Reasonable Possibility	3 (1.3)
喉頭炎	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
潜伏結核	6 (2.5)
No Reasonable Possibility	5 (2.1)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
上咽頭炎	37 (15.6)
No Reasonable Possibility	25 (10.5)
Reasonable Possibility	12 (5.1)
食道カンジダ症	2 (0.8)
Reasonable Possibility	2 (0.8)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
眼部単純ヘルペス	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
口腔カンジダ症	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
口腔ヘルペス	4 (1.7)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
中耳炎	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
パスツレラ感染	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
歯周炎	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
咽頭炎	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
気道感染	8 (3.4)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
Reasonable Possibility	6 (2.5)
鼻炎	5 (2.1)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
副鼻腔炎	2 (0.8)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
足部白癬	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
癜風	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
扁桃炎	5 (2.1)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
歯感染	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
上気道感染	26 (10.9)
No Reasonable Possibility	14 (5.9)
Reasonable Possibility	12 (5.1)
尿路感染	6 (2.5)
No Reasonable Possibility	4 (1.7)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
ウイルス感染	4 (1.7)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
創傷感染	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	30 (12.6)
No Reasonable Possibility	29 (12.2)
Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)	
動物咬傷	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
節足動物咬傷	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
閉鎖性眼球損傷	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
挫傷	4 (1.7)
No Reasonable Possibility	4 (1.7)
上顎炎	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
顔面骨骨折	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
転倒	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)	
腓骨骨折	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
足骨折	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
眼内異物	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
腸脛靭帯症候群	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
靭帯捻挫	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
四肢損傷	4 (1.7)
No Reasonable Possibility	4 (1.7)
多発骨折	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)	
肉離れ	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
橈骨骨折	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
皮膚裂傷	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
刺創	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
歯牙損傷	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
上肢骨折	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
創傷	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
臨床検査	63 (26.5)
No Reasonable Possibility	31 (13.0)
Reasonable Possibility	32 (13.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (5.1)
No Reasonable Possibility	4 (1.7)
Reasonable Possibility	8 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.9)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
Reasonable Possibility	4 (1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28 (11.8)
No Reasonable Possibility	12 (5.1)
Reasonable Possibility	16 (6.7)
拡張期血圧上昇	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
血圧上昇	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
眼圧上昇	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
臨床検査 (Cont.)	
リンパ球数減少	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
好中球数減少	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
赤血球数減少	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
体重減少	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
体重増加	5 (2.1)
No Reasonable Possibility	4 (1.7)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
四肢X線異常	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
代謝および栄養障害	14 (5.9)
No Reasonable Possibility	9 (3.8)
Reasonable Possibility	5 (2.1)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
代謝および栄養障害 (Cont.)	
脂質異常症	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
痛風	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
高コレステロール血症	4 (1.7)
Reasonable Possibility	4 (1.7)
高脂血症	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
高トリグリセリド血症	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
鉄欠乏	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
ビタミンD欠乏	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害	65 (27.4)
No Reasonable Possibility	60 (25.3)
Reasonable Possibility	5 (2.1)
強直性脊椎炎	11 (4.6)
No Reasonable Possibility	10 (4.2)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
関節痛	6 (2.5)
No Reasonable Possibility	6 (2.5)
関節炎	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
背部痛	6 (2.5)
No Reasonable Possibility	5 (2.1)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
滑液包炎	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
腱付着部症	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)	
椎間板突出	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
関節ロック	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
関節腫脹	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
筋拘縮	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
筋痙縮	4 (1.7)
No Reasonable Possibility	4 (1.7)
筋骨格硬直	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
筋肉痛	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)	
頚部痛	4 (1.7)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
骨炎	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
変形性関節症	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
骨粗鬆症	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
関節周囲炎	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
肩回旋筋腱板症候群	4 (1.7)
No Reasonable Possibility	4 (1.7)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)	
シェーグレン症候群	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
変形性脊椎症	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
顎関節症候群	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
腱障害	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
腱炎	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
斜頚	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
弾発指	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
線維腫	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
脂漏性角化症	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
舌扁平上皮癌	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
神経系障害	32 (13.5)
No Reasonable Possibility	25 (10.5)
Reasonable Possibility	7 (2.9)
浮動性めまい	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
頭痛	16 (6.7)
No Reasonable Possibility	11 (4.6)
Reasonable Possibility	5 (2.1)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
神経系障害 (Cont.)	
片側錯感覚	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
不全片麻痺	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
感覚鈍麻	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
神経痛	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
錯感覚	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
坐骨神経痛	4 (1.7)
No Reasonable Possibility	4 (1.7)
傾眠	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
神経系障害 (Cont.)	
失神	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
精神障害	10 (4.2)
No Reasonable Possibility	7 (2.9)
Reasonable Possibility	3 (1.3)
うつ病	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
不眠症	4 (1.7)
No Reasonable Possibility	4 (1.7)
リビドー減退	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
睡眠障害	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
腎および尿路障害	8 (3.4)
No Reasonable Possibility	7 (2.9)
Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
腎および尿路障害 (Cont.)	
排尿困難	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
血尿	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
多尿	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
腎嚢胞	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	3 (1.3)
腹圧性尿失禁	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
尿道痛	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	6 (2.5)
No Reasonable Possibility	5 (2.1)
Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
生殖系および乳房障害 (Cont.)	
バルトリン嚢腫	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
良性前立腺肥大症	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
不正子宮出血	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
子宮脱	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
膣出血	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (7.6)
No Reasonable Possibility	14 (5.9)
Reasonable Possibility	4 (1.7)
アレルギー性咳嗽	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)	
喘息	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
咳嗽	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
鼻粘膜潰瘍	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
口腔咽頭痛	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
咽頭ポリープ	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
咽頭潰瘍	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)	
湿性咳嗽	3 (1.3)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
鼻漏	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
副鼻腔うっ血	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
いびき	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
変色痰	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	37 (15.6)
No Reasonable Possibility	24 (10.1)
Reasonable Possibility	13 (5.5)
ざ瘡	5 (2.1)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	4 (1.7)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)	
光線角化症	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
脱毛症	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
水疱	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
皮膚嚢腫	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
皮膚炎	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
アトピー性皮膚炎	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)	
水疱性皮膚炎	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
薬疹	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
斑状出血	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
毛質異常	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
多汗症	2 (0.8)
Reasonable Possibility	2 (0.8)
間擦疹	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
爪破損	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)	
爪甲脱落症	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
そう痒症	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
乾癬	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
発疹	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	2 (0.8)
紅斑性皮疹	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
毛孔性皮疹	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
丘疹性皮疹	2 (0.8)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)	
そう痒性皮疹	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
酒さ	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
脂漏	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
血管障害	13 (5.5)
No Reasonable Possibility	12 (5.1)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
大動脈拡張	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
血管障害 (Cont.)	
高血圧	9 (3.8)
No Reasonable Possibility	8 (3.4)
Reasonable Possibility	1 (0.4)
高血圧緊急症	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
リンパ浮腫	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)
血管炎	1 (0.4)
No Reasonable Possibility	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　1.3.1.2

表 2.7.4.7-18. Summary of Proportion for Subjects Meeting Criteria - Period 1 for Potentially Clinically Significant Laboratory Values (Safety Analysis Set) M16-098

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=94) n/N_OBS (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n/N_OBS (%)
HEMOGLOBIN (G/L)		
GRADE 3 (<80)	0/93	0/93
PLATELETS (10^9/L)		
GRADE 3 (25-<50)	0/93	0/93
GRADE 4 (<25)	0/93	0/93
LEUKOCYTES (10^9/L)		
GRADE 3 (1.0-<2.0)	0/93	0/93
GRADE 4 (<1.0)	0/93	0/93
NEUTROPHILS (10^9/L)		
GRADE 3 (0.5-<1.0)	0/93	0/93
GRADE 4 (<0.5)	0/93	0/93
LYMPHOCYTES (10^9/L)		
GRADE 3 (0.2-<0.5)	0/93	0/93
GRADE 4 (<0.2)	0/93	0/93
ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/93	0/93
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/93	0/93
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/93	1/93 (1.1)
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/93	0/93

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=94) n/N_OBS (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n/N_OBS (%)
ALKALINE PHOSPHATASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/93	0/93
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/93	0/93
BILIRUBIN (UMOL/L)		
GRADE 3 (>3.0-10.0 xULN)	0/93	0/93
GRADE 4 (>10.0 xULN)	0/93	0/93
CREATINE KINASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-10.0 xULN)	1/93 (1.1)	1/93 (1.1)
GRADE 4 (>10.0 xULN)	0/93	0/93
CREATININE (UMOL/L)		
GRADE 3 (>3.0-6.0 xULN OR >3.0 xBASELINE)	0/93	0/93
GRADE 4 (>6.0 xULN)	0/93	0/93
CALCIUM HIGH (MMOL/L)		
GRADE 3 (>3.1-3.4)	0/93	0/93
GRADE 4 (>3.4)	0/93	0/93
CALCIUM LOW (MMOL/L)		
GRADE 3 (1.5-<1.75)	0/93	0/93
GRADE 4 (<1.5)	0/93	0/93
SODIUM HIGH (MMOL/L)		
GRADE 3 (>155-160)	0/93	0/93
GRADE 4 (>160)	0/93	0/93

Note: The denominator N OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=94) n/N_OBS (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n/N_OBS (%)
SODIUM LOW (MMOL/L)		
GRADE 3 (120-<130)	0/93	0/93
GRADE 4 (<120)	0/93	0/93
POTASSIUM HIGH (MMOL/L)		
GRADE 3 (>6.0-7.0)	0/93	0/93
GRADE 4 (>7.0)	0/93	0/93
POTASSIUM LOW (MMOL/L)		
GRADE 3 (2.5-<3.0)	0/93	0/93
GRADE 4 (<2.5)	0/93	0/93
GLUCOSE HIGH (MMOL/L)		
GRADE 3 (>13.9-27.8)	1/93 (1.1)	0/93
GRADE 4 (>27.8)	0/93	0/93
GLUCOSE LOW (MMOL/L)		
GRADE 3 (1.7-<2.2)	0/93	0/93
GRADE 4 (<1.7)	0/93	0/93
ALBUMIN (G/L)		
GRADE 3 (<20)	0/93	0/93
CHOLESTEROL (MMOL/L)		
GRADE 3 (>10.34-12.92)	0/93	1/93 (1.1)
GRADE 4 (>12.92)	0/93	0/93

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=94) n/N_OBS (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n/N_OBS (%)
TRIGLYCERIDES (MMOL/L)		
GRADE 3 (>5.7-11.4)	0/93	1/93 (1.1)
GRADE 4 (>11.4)	0/93	1/93 (1.1)
PHOSPHATE (MMOL/L)		
GRADE 3 (0.3-<0.6)	0/93	0/93
GRADE 4 (<0.3)	0/93	0/93

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3__4.3.1.1

表 2.7.4.7-19. Treatment-Emergent Anemia per 100 Patient-Years (PYs) - Long Term by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) M16-098

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
Any adverse event	3 (1.3)
血液およびリンパ系障害	2 (0.8)
貧血	2 (0.8)
胃腸障害	1 (0.4)
裂肛出血	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.2.5.2

表 2.7.4.7-20. Summary of Proportion for Subjects Meeting Criteria for Potentially Clinically Significant Laboratory Values - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n/N_OBS (%)
HEMOGLOBIN (G/L)	
GRADE 3 (<80)	0/182
PLATELETS (10^9/L)	
GRADE 3 (25-<50)	0/182
GRADE 4 (<25)	0/182
LEUKOCYTES (10^9/L)	
GRADE 3 (1.0-<2.0)	1/182 (0.5)
GRADE 4 (<1.0)	0/182
NEUTROPHILS (10^9/L)	
GRADE 3 (0.5-<1.0)	2/182 (1.1)
GRADE 4 (<0.5)	0/182
LYMPHOCYTES (10^9/L)	
GRADE 3 (0.2-<0.5)	0/182
GRADE 4 (<0.2)	0/182
ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	1/182 (0.5)
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/182

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n/N_OBS (%)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	1/182 (0.5)
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/182
ALKALINE PHOSPHATASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/182
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/182
BILIRUBIN (UMOL/L)	
GRADE 3 (>3.0-10.0 xULN)	0/182
GRADE 4 (>10.0 xULN)	0/182
CREATINE KINASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-10.0 xULN)	5/182 (2.7)
GRADE 4 (>10.0 xULN)	2/182 (1.1)
CREATININE (UMOL/L)	
GRADE 3 (>3.0-6.0 xULN OR >3.0 xBASELINE)	0/182
GRADE 4 (>6.0 xULN)	0/182
CALCIUM HIGH (MMOL/L)	
GRADE 3 (>3.1-3.4)	0/182
GRADE 4 (>3.4)	0/182

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n/N_OBS (%)
CALCIUM LOW (MMOL/L)	
GRADE 3 (1.5-<1.75)	0/182
GRADE 4 (<1.5)	0/182
SODIUM HIGH (MMOL/L)	
GRADE 3 (>155-160)	0/182
GRADE 4 (>160)	0/182
SODIUM LOW (MMOL/L)	
GRADE 3 (120-<130)	1/182 (0.5)
GRADE 4 (<120)	0/182
POTASSIUM HIGH (MMOL/L)	
GRADE 3 (>6.0-7.0)	0/182
GRADE 4 (>7.0)	0/182
POTASSIUM LOW (MMOL/L)	
GRADE 3 (2.5-<3.0)	0/182
GRADE 4 (<2.5)	0/182
GLUCOSE HIGH (MMOL/L)	
GRADE 3 (>13.9-27.8)	1/182 (0.5)
GRADE 4 (>27.8)	0/182

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n/N_OBS (%)
GLUCOSE LOW (MMOL/L)	
GRADE 3 (1.7-<2.2)	0/182
GRADE 4 (<1.7)	0/182
ALBUMIN (G/L)	
GRADE 3 (<20)	0/182
CHOLESTEROL (MMOL/L)	
GRADE 3 (>10.34-12.92)	1/182 (0.5)
GRADE 4 (>12.92)	0/182
TRIGLYCERIDES (MMOL/L)	
GRADE 3 (>5.7-11.4)	4/182 (2.2)
GRADE 4 (>11.4)	2/182 (1.1)
PHOSPHATE (MMOL/L)	
GRADE 3 (0.3-<0.6)	2/182 (1.1)
GRADE 4 (<0.3)	0/182

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　4.3.1.2

表 2.7.4.7-21. Treatment-Emergent Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation per 100 Patient-Years (PYs) - Long Term by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) M16-098

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
Any adverse event	28 (11.8)
臨床検査	28 (11.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28 (11.8)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 2.4.5.3.2

表 2.7.4.7-22. Listing of Subjects with Treatment-Emergent Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:2[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG								
	P1	1 TO 96	29	29	R: CK ELEVATION S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 47 L: 19 DAYS	T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: SPORT INTERMISSION	S: NO

P1 = Period 1 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:7[redacted].[redacted] KG								
	P2	103 TO	349	451	R: CK ELEVATION S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased		T: MODERATE R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:5[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG								
	P2	100 TO	184	283	R: RAISED CK S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: Creatine kinase increased	E: 365 L: 83 DAYS	T: MILD R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:5[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG								
	P2	100 TO	351	450	R: RAISED CK S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: Creatine kinase increased		T: MILD R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- RX Day of Day	Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:MALE RACE:ASIAN WEIGHT:6[redacted].[redacted] KG								
	P1	1 TO 98	29	29	R: CK INCREASED S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased		T: MILD R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P1 = Period 1 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG								
	P1	1 TO 97	55	55	R: INCREASE CPK S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CPK increased	E: 80 L: 26 DAYS	T: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P1 = Period 1 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:2[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	36	134	R: ELEVATED CK LEVEL S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 170 L: 37 DAYS	T: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:2[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	441	539	R: ELEVATED BLOOD CK LEVEL S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 548 L: 10 DAYS	T: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:5[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:5[redacted].[redacted] KG								
	P1	1 TO 99	85	85	R: INCREASED CK VALUES S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 100 L: 16 DAYS	T: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P1 = Period 1 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:5[redacted] SEX:MALE RACE:ASIAN WEIGHT:6[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	309	407	R: CK ELEVATION S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 482 L: 76 DAYS	T: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:6[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	49	147	R: INCREASE OF CK S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 357 L: 211 DAYS	T: MILD R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:6[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	260	358	R: INCREASE OF CK S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased		T: MODERATE R: REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: PATIENT WILL REPEAT CK AFTER INTERRUPTION OS UPADACITINIB. PATIENT IS CURRENTLY ON HOLLIDAYS, BUT WILL CONTACT STUDY TEAM ONCE HE IS BACK	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:7[redacted].[redacted] KG								
	P1	1 TO 98	57	57	R: INCREASE OF CK S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 99 L: 43 DAYS	T: MILD R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P1 = Period 1 Treatment.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted] TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted]	AGE:2[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:5[redacted].[redacted] KG							
	P1	1 TO 101	33	33	R: INCREASED CK VALUES S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 38 L: 6 DAYS	T: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY DISCONTINUED	S: NO
[redacted]	AGE:3[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:6[redacted].[redacted] KG							
	P2	99 TO	70	168	R: CK INCREASE S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 180 L: 13 DAYS	T: MILD R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P1 = Period 1 Treatment.
P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:5[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:7[redacted].[redacted] KG								
	OFF	58 TO	1	58	R: RAISED CK S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: Creatine kinase increased	E: 65 L: 8 DAYS	T: MILD R: REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: NONE	S: NO

OFF = Off Study Drug.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted] TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	43	141	R: CK INCREASED S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased		T: MODERATE R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG								
	P2	101 TO	13	113	R: CPK INCREASED S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CPK increased		T: MODERATE R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:ASIAN WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG								
	P2	108 TO 265	372		R: ELEVATED CK S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased		T: MILD R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:2[redacted] SEX:MALE RACE:ASIAN WEIGHT:6[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	71	169	R: CK ELEVATION S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 225 L: 57 DAYS	T: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:2[redacted] SEX:MALE RACE:ASIAN WEIGHT:6[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	189	287	R: CK ELEVATION S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 294 L: 8 DAYS	T: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO
			266	364	R: CK ELEVATION S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 449 L: 86 DAYS	T: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:ASIAN WEIGHT:5[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	1	99	R: CK ELEVATION S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 135 L: 37 DAYS	T: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG								
	P2	102 TO 225	1	102	R: ELEVATED CK S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 120 L: 19 DAYS	T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:2[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:7[redacted].[redacted] KG								
	P1	1 TO 105	29	29	R: INCREASED CPK S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CPK increased		T: MILD R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P1 = Period 1 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted] TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:10[redacted].[redacted] KG								
	P1	1 TO 98	29	29	R: INCREASED CK S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased		T: MILD R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P1 = Period 1 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:2[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:6[redacted].[redacted] KG								
	P1	1 TO 99	57	57	R: CK ELEVATION S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 61 L: 5 DAYS	T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P1 = Period 1 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:5[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:10[redacted].[redacted] KG								
	P2	92 TO	1	92	R: CK ELEVATION S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased	E: 111 L: 20 DAYS	T: MODERATE R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- RX Day of Day	Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted] TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:FEMALE RACE:ASIAN WEIGHT:7[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	1	99	R: CK INCREASED S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: CK increased		T: MILD R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:ASIAN WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	267	365	R: BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED S: 臨床検査 P: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 L: Blood creatine phosphokinase increased		T: MODERATE R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: NO

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　2.6.5.3.2

表 2.7.4.7-23. Summary of Proportion for Subjects Meeting Criteria for Potentially Clinically Significant Vital Signs - Period 1 (Safety Analysis Set) M16-098

Variable (unit) Criteria	Placebo (N=94) n/N_OBS (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n/N_OBS (%)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)		
VALUE <= 90 MMHG AND DECREASE >= 20 MMHG FROM BASELINE	0/93	1/93 (1.1)
VALUE >= 160 MMHG AND INCREASE >= 20 MMHG FROM BASELINE	2/93 (2.2)	1/93 (1.1)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)		
VALUE <= 50 MMHG AND DECREASE >= 15 MMHG FROM BASELINE	0/93	2/93 (2.2)
VALUE >= 105 MMHG AND INCREASE >= 15 MMHG FROM BASELINE	0/93	1/93 (1.1)
PULSE (BEATS/MIN)		
VALUE <= 50 BPM AND DECREASE >= 15 BPM FROM BASELINE	1/93 (1.1)	0/93
VALUE >= 120 BPM AND INCREASE >= 15 BPM FROM BASELINE	0/93	0/93
RESPIRATORY RATE (BREATHS/MIN)		
< 10 RPM	0/92	0/92
> 24 RPM	0/92	0/92

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with at least one post-baseline value for the specific criteria.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria	Placebo (N=94) n/N_OBS (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n/N_OBS (%)
WEIGHT (KG)		
> 7% DECREASE FROM BASELINE	2/93 (2.2)	3/93 (3.2)
> 7% INCREASE FROM BASELINE	4/93 (4.3)	3/93 (3.2)
TEMPERATURE (C)		
> 39.0 C (102.3 F)	0/93	0/93

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with at least one post-baseline value for the specific criteria.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3__4.4.2.1

表 2.7.4.7-24. Summary of Proportion for Subjects Meeting Criteria for Potentially Clinically Significant Vital Signs - Long term (Safety Analysis Set) M16-098

Variable (unit) Criteria	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) n/N_OBS (%)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)	
VALUE <= 90 MMHG AND DECREASE >= 20 MMHG FROM BASELINE	2/182 (1.1)
VALUE >= 160 MMHG AND INCREASE >= 20 MMHG FROM BASELINE	7/182 (3.8)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)	
VALUE <= 50 MMHG AND DECREASE >= 15 MMHG FROM BASELINE	3/182 (1.6)
VALUE >= 105 MMHG AND INCREASE >= 15 MMHG FROM BASELINE	1/182 (0.5)
PULSE (BEATS/MIN)	
VALUE <= 50 BPM AND DECREASE >= 15 BPM FROM BASELINE	5/182 (2.7)
VALUE >= 120 BPM AND INCREASE >= 15 BPM FROM BASELINE	1/182 (0.5)
RESPIRATORY RATE (BREATHS/MIN)	
< 10 RPM	1/182 (0.5)
> 24 RPM	2/182 (1.1)
WEIGHT (KG)	
> 7% DECREASE FROM BASELINE	8/182 (4.4)
> 7% INCREASE FROM BASELINE	40/182 (22.0)
TEMPERATURE (C)	
> 39.0 C (102.3 F)	0/182

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with at least one post-baseline value for the specific criteria.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3　4.4.2.2

表 2.7.4.7-25. Extent of Exposure to Study Drug in Period 1 (Safety Analysis Set, Japanese Population) M16-098

	Placebo (N=7)	ABT-494 15 mg QD (N=6)	Total (N=13)
Duration (Days)			
N	7	6	13
Mean (SD)	88.6 (24.56)	98.0 (0.00)	92.9 (18.04)
Median	98.0	98.0	98.0
Min, Max	33, 101	98, 98	33, 101
Duration Interval - n (%)			
>= 2 Weeks	7 (100)	6 (100)	13 (100)
>= 1 Month	7 (100)	6 (100)	13 (100)
>= 3 Months	6 (85.7)	6 (100)	12 (92.3)

Note: Exposure = date of last study medication in period 1 - date of first study medication in period 1 + 1.
1 month = 30 days, 3 months = 90 days.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.1__8.1_J

表 2.7.4.7-26. Extent of Exposure to Study Drug - Long Term (Safety Analysis Set, Japanese Population) M16-098

	ABT-494 15 mg QD (N=12)
Duration (Days)	
N	12
Mean (SD)	526.7 (209.29)
Median	576.5
Min, Max	126, 736
Duration Interval - n (%)	
>= 2 Weeks	12 (100)
>= 1 Month	12 (100)
>= 3 Months	12 (100)
>= 6 Months	10 (83.3)
>= 9 Months	10 (83.3)
>= 12 Months	10 (83.3)
>= 18 Months	7 (58.3)
>= 2 Years	3 (25.0)

Note: Exposure = date of last dose of ABT-494 - date of first dose of ABT-494 + 1.
1 month = 30 days, 3 months = 90 days, 6 months = 180 days, 9 months = 270 days, 12 months = 360 days,
18 months = 540 days, 2 years = 720 days.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.1 8.2 J

表 2.7.4.7-27. Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term - Period 1 by Decreasing Frequency of Upadacitinib 15 mg QD Group (Safety Analysis Set, Japanese Population) M16-098

MedDRA 21.1 Preferred Term	Placebo (N=7) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=6) n (%)
Any adverse event	3 (42.9)	4 (66.7)
上咽頭炎	1 (14.3)	2 (33.3)
腹部不快感	0	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (16.7)
水疱性皮膚炎	0	1 (16.7)
感染性腸炎	0	1 (16.7)
インフルエンザ	0	1 (16.7)
倦怠感	0	1 (16.7)
食道カンジダ症	0	1 (16.7)
大腸炎	1 (14.3)	0
消化不良	1 (14.3)	0
口内炎	1 (14.3)	0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.2.2.1 J

表 2.7.4.7-28. Treatment-Emergent Adverse Events per 100 Patient-Years (PYs) by Preferred Term - Long Term by Decreasing Frequency of Upadacitinib 15 mg QD Group (Safety Analysis Set, Japanese Population) M16-098

MedDRA 22.0 Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=12) (PYs=17.3) Events (E/100PYs)
Any adverse event	56 (323.7)
上咽頭炎	6 (34.7)
虹彩毛様体炎	5 (28.9)
帯状疱疹	4 (23.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (17.3)
腹部不快感	2 (11.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.6)
薬疹	2 (11.6)
感染性腸炎	2 (11.6)
インフルエンザ	2 (11.6)
食道カンジダ症	2 (11.6)
足部白癬	2 (11.6)
気管支炎	1 (5.8)
挫傷	1 (5.8)
齲歯	1 (5.8)
水疱性皮膚炎	1 (5.8)
爪の皮膚糸状菌症	1 (5.8)
陰部単純ヘルペス	1 (5.8)
頭痛	1 (5.8)
ヘリコバクター感染	1 (5.8)
肝機能異常	1 (5.8)
高血圧	1 (5.8)
高血圧緊急症	1 (5.8)
リンパ球数減少	1 (5.8)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.0 Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=12) (PYs=17.3) Events (E/100PYs)
倦怠感	1 (5.8)
肉離れ	1 (5.8)
悪心	1 (5.8)
歯周炎	1 (5.8)
発疹	1 (5.8)
赤血球数減少	1 (5.8)
坐骨神経痛	1 (5.8)
脂漏性皮膚炎	1 (5.8)
脂漏性角化症	1 (5.8)
失神	1 (5.8)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3　1.2.2.2 J

表 2.7.4.7-29. Treatment-Emergent Serious Adverse Events per 100 Patient-Years (PYs) - Long Term by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set, Japanese Population) M16-098

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=12) (PYs=17.3) Events (E/100PYs)
Any adverse event	2 (11.6)
神経系障害	1 (5.8)
失神	1 (5.8)
血管障害	1 (5.8)
高血圧緊急症	1 (5.8)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3 2.1.2 J

表 2.7.4.7-30. Listing of Subjects with Treatment-Emergent Serious Adverse Events - Long Term (Safety Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:7[redacted] SEX:FEMALE RACE:ASIAN WEIGHT:5[redacted].[redacted] KG								
	P2	99 TO	236	334	R: HYPERTENSIVE EMERGENCY S: 血管障害 P: 高血圧緊急症 L: Hypertensive emergency	E: 337 L: 4 DAYS	T: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: INDUCED BY EXERCISE A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	----- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.0 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
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted]	AGE:7[redacted] SEX:FEMALE RACE:ASIAN WEIGHT:5[redacted].[redacted] KG							
	P2	99 TO	284	382	R: SYNCOPE S: 神経系障害 P: 失神 L: Syncope	E: 383 L: 2 DAYS	T: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: BY BATHING IN SITUATIONS WHERE WATER INTAKE IS LOW PROBABLE FAINTING WITH TRANSIENT HYPOTENSION A: NO REASONABLE POSSIBILITY

P2 = Period 2 Treatment.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3　2.5.2.2 J

表 2.7.4.7-31. Overview of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Period 1 (Safety Analysis Set, Japanese population)
M16-098

	Placebo (N=7) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=6) n (%)	ABT-494 - Placebo (95% CI)[A]
Subjects with any treatment-emergent			
Infection	1 (14.3)	3 (50.0)	35.7 (-12.0, 83.4)
Serious infection	0	0	0.0
Opportunistic infection	0	1 (16.7)	16.7 (-13.2, 46.5)
Possible malignancy	0	0	0.0
Malignancy	0	0	0.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0.0
Malignancy other than NMSC	0	0	0.0
Lymphoma	0	0	0.0
Hepatic disorder	0	1 (16.7)	16.7 (-13.2, 46.5)
Gastrointestinal perforation	0	0	0.0
Anemia	0	0	0.0
Neutropenia	0	0	0.0
Lymphopenia	0	0	0.0
Herpes zoster	0	0	0.0
Serious herpes zoster	0	0	0.0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	0	1 (16.7)	16.7 (-13.2, 46.5)
Renal dysfunction	0	0	0.0
Active/Latent tuberculosis	0	0	0.0
Adjudicated MACE*	0	0	0.0
Adjudicated venous thromboembolic events**	0	0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).
[A]: The point estimate and 95% CI are using poisson assumption and normal approximation using separate group variance.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.1.2.1 J

表 2.7.4.7-32. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Per 100 Patient-Years (PYs) - Long Term (Safety Analysis Set, Japanese Population) M16-098

	Any ABT-494 15 mg QD (N=12) (PYs=17.3) Events (E/100PYs)	Point Estimate (95% CI)[A]
Exposure-adjusted Event Rate		
Infection	29 (167.6)	167.6 (112.3,240.7)
Serious infection	0	
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zosters	2 (11.6)	11.6 (1.4,41.8)
Possible malignancy	0	
Malignancy	0	
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	
Malignancy other than NMSC	0	
Lymphoma	0	
Hepatic disorder	5 (28.9)	28.9 (9.4,67.4)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	
Anemia	0	
Neutropenia	0	
Lymphopenia	1 (5.8)	5.8 (0.1,32.2)
Herpes zoster	4 (23.1)	23.1 (6.3,59.2)
Serious herpes zoster	0	
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	3 (17.3)	17.3 (3.6,50.7)
Renal dysfunction	0	
Active tuberculosis	0	
Adjudicated MACE*	0	
Adjudicated venous thromboembolic events**	0	

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).
[A]: 95% CI are calculated based on the exact method for the poisson mean (Garwood, 1936).

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3 1.1.2.2 J

表 2.7.4.7-33. Overview of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Period 1 (Safety Analysis Set) M16-098

	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)	ABT-494 - Placebo (95% CI)[A]
Subjects with any treatment-emergent			
Infection	26 (27.7)	19 (20.4)	-7.2 (-19.4, 5.0)
Serious infection	0	0	0.0
Opportunistic infection	0	1 (1.1)	1.1 (-1.0, 3.2)
Possible malignancy	0	0	0.0
Malignancy	0	0	0.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0.0
Malignancy other than NMSC	0	0	0.0
Lymphoma	0	0	0.0
Hepatic disorder	2 (2.1)	5 (5.4)	3.2 (-2.2, 8.7)
Gastrointestinal perforation	0	0	0.0
Anemia	0	0	0.0
Neutropenia	0	1 (1.1)	1.1 (-1.0, 3.2)
Lymphopenia	0	0	0.0
Herpes zoster	0	0	0.0
Serious herpes zoster	0	0	0.0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	2 (2.1)	8 (8.6)	6.5 (0.1, 12.9)
Renal dysfunction	0	0	0.0
Active/Latent tuberculosis	0	0	0.0
Adjudicated MACE*	0	0	0.0
Adjudicated venous thromboembolic events**	0	0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).
[A]: The point estimate and 95% CI are using poisson assumption and normal approximation using separate group variance.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.2.1

表 2.7.4.7-34. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Per 100 Patient-Years (PYs) - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)	Point Estimate (95% CI)[A]
Exposure-adjusted Event Rate		
Infection	205 (86.3)	86.3 (74.9,98.9)
Serious infection	0	
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zosters	2 (0.8)	0.8 (0.1,3.0)
Possible malignancy	1 (0.4)	0.4 (0.0,2.3)
Malignancy	1 (0.4)	0.4 (0.0,2.3)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	
Malignancy other than NMSC	1 (0.4)	0.4 (0.0,2.3)
Lymphoma	0	
Hepatic disorder	24 (10.1)	10.1 (6.5,15.0)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	
Anemia	3 (1.3)	1.3 (0.3,3.7)
Neutropenia	7 (2.9)	2.9 (1.2,6.1)
Lymphopenia	2 (0.8)	0.8 (0.1,3.0)
Herpes zoster	5 (2.1)	2.1 (0.7,4.9)
Serious herpes zoster	0	
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	28 (11.8)	11.8 (7.8,17.0)
Renal dysfunction	0	
Active tuberculosis	0	
Adjudicated MACE*	0	
Adjudicated venous thromboembolic events**	0	

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).
[A]: 95% CI are calculated based on the exact method for the poisson mean (Garwood, 1936).

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験中間 CSR Table 14.3 1.1.2.2

表 2.7.4.7-35. Summary of Proportion for Subjects Meeting Criteria - Period 1 for Potentially Clinically Significant Laboratory Values (Safety Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=7) n/N_OBS (%)	ABT-494 15 mg QD (N=6) n/N_OBS (%)
HEMOGLOBIN (G/L)		
GRADE 3 (<80)	0/7	0/6
PLATELETS (10^9/L)		
GRADE 3 (25-<50)	0/7	0/6
GRADE 4 (<25)	0/7	0/6
LEUKOCYTES (10^9/L)		
GRADE 3 (1.0-<2.0)	0/7	0/6
GRADE 4 (<1.0)	0/7	0/6
NEUTROPHILS (10^9/L)		
GRADE 3 (0.5-<1.0)	0/7	0/6
GRADE 4 (<0.5)	0/7	0/6
LYMPHOCYTES (10^9/L)		
GRADE 3 (0.2-<0.5)	0/7	0/6
GRADE 4 (<0.2)	0/7	0/6
ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/7	0/6
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/7	0/6
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/7	0/6
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/7	0/6

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=7) n/N_OBS (%)	ABT-494 15 mg QD (N=6) n/N_OBS (%)
ALKALINE PHOSPHATASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/7	0/6
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/7	0/6
BILIRUBIN (UMOL/L)		
GRADE 3 (>3.0-10.0 xULN)	0/7	0/6
GRADE 4 (>10.0 xULN)	0/7	0/6
CREATINE KINASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-10.0 xULN)	0/7	0/6
GRADE 4 (>10.0 xULN)	0/7	0/6
CREATININE (UMOL/L)		
GRADE 3 (>3.0-6.0 xULN OR >3.0 xBASELINE)	0/7	0/6
GRADE 4 (>6.0 xULN)	0/7	0/6
CALCIUM HIGH (MMOL/L)		
GRADE 3 (>3.1-3.4)	0/7	0/6
GRADE 4 (>3.4)	0/7	0/6
CALCIUM LOW (MMOL/L)		
GRADE 3 (1.5-<1.75)	0/7	0/6
GRADE 4 (<1.5)	0/7	0/6
SODIUM HIGH (MMOL/L)		
GRADE 3 (>155-160)	0/7	0/6
GRADE 4 (>160)	0/7	0/6

Note: The denominator N OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=7) n/N_OBS (%)	ABT-494 15 mg QD (N=6) n/N_OBS (%)
SODIUM LOW (MMOL/L)		
GRADE 3 (120-<130)	0/7	0/6
GRADE 4 (<120)	0/7	0/6
POTASSIUM HIGH (MMOL/L)		
GRADE 3 (>6.0-7.0)	0/7	0/6
GRADE 4 (>7.0)	0/7	0/6
POTASSIUM LOW (MMOL/L)		
GRADE 3 (2.5-<3.0)	0/7	0/6
GRADE 4 (<2.5)	0/7	0/6
GLUCOSE HIGH (MMOL/L)		
GRADE 3 (>13.9-27.8)	0/7	0/6
GRADE 4 (>27.8)	0/7	0/6
GLUCOSE LOW (MMOL/L)		
GRADE 3 (1.7-<2.2)	0/7	0/6
GRADE 4 (<1.7)	0/7	0/6
ALBUMIN (G/L)		
GRADE 3 (<20)	0/7	0/6
CHOLESTEROL (MMOL/L)		
GRADE 3 (>10.34-12.92)	0/7	0/6
GRADE 4 (>12.92)	0/7	0/6

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=7) n/N_OBS (%)	ABT-494 15 mg QD (N=6) n/N_OBS (%)
TRIGLYCERIDES (MMOL/L)		
GRADE 3 (>5.7-11.4)	0/7	0/6
GRADE 4 (>11.4)	0/7	0/6
PHOSPHATE (MMOL/L)		
GRADE 3 (0.3-<0.6)	0/7	0/6
GRADE 4 (<0.3)	0/7	0/6

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3__4.3.1.1_J

表 2.7.4.7-36. Summary of Proportion for Subjects Meeting Criteria for Potentially Clinically Significant Laboratory Values - Long Term (Safety Analysis Set, Japanese Population) M16-098

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=12) n/N_OBS (%)
HEMOGLOBIN (G/L)	
GRADE 3 (<80)	0/12
PLATELETS (10^9/L)	
GRADE 3 (25-<50)	0/12
GRADE 4 (<25)	0/12
LEUKOCYTES (10^9/L)	
GRADE 3 (1.0-<2.0)	0/12
GRADE 4 (<1.0)	0/12
NEUTROPHILS (10^9/L)	
GRADE 3 (0.5-<1.0)	0/12
GRADE 4 (<0.5)	0/12
LYMPHOCYTES (10^9/L)	
GRADE 3 (0.2-<0.5)	0/12
GRADE 4 (<0.2)	0/12
ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/12
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/12

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=12) n/N_OBS (%)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/12
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/12
ALKALINE PHOSPHATASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/12
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/12
BILIRUBIN (UMOL/L)	
GRADE 3 (>3.0-10.0 xULN)	0/12
GRADE 4 (>10.0 xULN)	0/12
CREATINE KINASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-10.0 xULN)	0/12
GRADE 4 (>10.0 xULN)	0/12
CREATININE (UMOL/L)	
GRADE 3 (>3.0-6.0 xULN OR >3.0 xBASELINE)	0/12
GRADE 4 (>6.0 xULN)	0/12
CALCIUM HIGH (MMOL/L)	
GRADE 3 (>3.1-3.4)	0/12
GRADE 4 (>3.4)	0/12

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=12) n/N_OBS (%)
CALCIUM LOW (MMOL/L)	
GRADE 3 (1.5-<1.75)	0/12
GRADE 4 (<1.5)	0/12
SODIUM HIGH (MMOL/L)	
GRADE 3 (>155-160)	0/12
GRADE 4 (>160)	0/12
SODIUM LOW (MMOL/L)	
GRADE 3 (120-<130)	0/12
GRADE 4 (<120)	0/12
POTASSIUM HIGH (MMOL/L)	
GRADE 3 (>6.0-7.0)	0/12
GRADE 4 (>7.0)	0/12
POTASSIUM LOW (MMOL/L)	
GRADE 3 (2.5-<3.0)	0/12
GRADE 4 (<2.5)	0/12
GLUCOSE HIGH (MMOL/L)	
GRADE 3 (>13.9-27.8)	0/12
GRADE 4 (>27.8)	0/12

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=12) n/N_OBS (%)
GLUCOSE LOW (MMOL/L)	
GRADE 3 (1.7-<2.2)	0/12
GRADE 4 (<1.7)	0/12
ALBUMIN (G/L)	
GRADE 3 (<20)	0/12
CHOLESTEROL (MMOL/L)	
GRADE 3 (>10.34-12.92)	0/12
GRADE 4 (>12.92)	0/12
TRIGLYCERIDES (MMOL/L)	
GRADE 3 (>5.7-11.4)	0/12
GRADE 4 (>11.4)	0/12
PHOSPHATE (MMOL/L)	
GRADE 3 (0.3-<0.6)	0/12
GRADE 4 (<0.3)	0/12

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Value must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-098 試験 JPSA Table 14.3　4.3.1.2 J

表 2.7.4.7-37. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events per 100 Patient-Years (PYs) by Age - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

	----- < 40 Years ----- ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years --- -- ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate			
Adverse event (AE)	210 (235.7)	369 (279.3)	39 (237.8)
AE with reasonable possibility of being drug related$	70 (78.6)	103 (78.0)	13 (79.3)
Severe AE	3 (3.4)	3 (2.3)	1 (6.1)
Serious AE	1 (1.1)	10 (7.6)	3 (18.3)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (3.4)	12 (9.1)	0
AE leading to death	0	0	0
Deaths#	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. Event with unknown 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.
$ As assessed by investigator.
# Includes non treatment-emergent deaths.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析 Table 2.4 2.1.1

表 2.7.4.7-38. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events per 100 Patient-Years (PYs) by Sex - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

	----- Female ----- ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate		
Adverse event (AE)	184 (292.1)	434 (248.4)
AE with reasonable possibility of being drug related$	58 (92.1)	128 (73.3)
Severe AE	3 (4.8)	4 (2.3)
Serious AE	4 (6.3)	10 (5.7)
AE leading to discontinuation of study drug	8 (12.7)	7 (4.0)
AE leading to death	0	0
Deaths#	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. Event with unknown 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.
$ As assessed by investigator.
# Includes non treatment-emergent deaths.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析 Table 2.4　2.1.2

表 2.7.4.7-39. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events per 100 Patient-Years (PYs) by BMI - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

	----- < 25 kg/m^2 ----- ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate		
Adverse event (AE)	245 (243.8)	373 (271.9)
AE with reasonable possibility of being drug related$	77 (76.6)	109 (79.4)
Severe AE	3 (3.0)	4 (2.9)
Serious AE	4 (4.0)	10 (7.3)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (3.0)	12 (8.7)
AE leading to death	0	0
Deaths#	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. Event with unknown 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.
$ As assessed by investigator.
# Includes non treatment-emergent deaths.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析 Table 2.4　2.1.3

表 2.7.4.7-40. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events per 100 Patient-Years (PYs) by Race - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

	----- White ----- ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate		
Adverse event (AE)	523 (265.3)	95 (234.0)
AE with reasonable possibility of being drug related$	145 (73.6)	41 (101.0)
Severe AE	6 (3.0)	1 (2.5)
Serious AE	11 (5.6)	3 (7.4)
AE leading to discontinuation of study drug	15 (7.6)	0
AE leading to death	0	0
Deaths#	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. Event with unknown 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.
$ As assessed by investigator.
# Includes non treatment-emergent deaths.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析 Table 2.4　2.1.4

表 2.7.4.7-41. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest per 100 Patient-Years (PYs) by Age - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

	----- < 40 Years ----- ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate			
Infection	76 (85.3)	121 (91.6)	8 (48.8)
Serious infection	0	0	0
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zosters	0	2 (1.5)	0
Possible malignancy	0	1 (0.8)	0
Malignancy	0	1 (0.8)	0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0
Malignancy other than NMSC	0	1 (0.8)	0
Lymphoma	0	0	0
Hepatic disorder	8 (9.0)	12 (9.1)	4 (24.4)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0
Anemia	0	3 (2.3)	0
Neutropenia	4 (4.5)	3 (2.3)	0
Lymphopenia	0	0	2 (12.2)
Herpes zoster	0	4 (3.0)	1 (6.1)
Serious herpes zoster	0	0	0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	14 (15.7)	12 (9.1)	2 (12.2)
Renal dysfunction	0	0	0
Active tuberculosis	0	0	0
Adjudicated MACE*	0	0	0
Adjudicated venous thromboembolic events**	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析 Table 2.4　2.2.1

表 2.7.4.7-42. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest per 100 Patient-Years (PYs) by Sex - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

	----- Female ----- ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate		
Infection	56 (88.9)	149 (85.3)
Serious infection	0	0
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zosters	0	2 (1.1)
Possible malignancy	0	1 (0.6)
Malignancy	0	1 (0.6)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0
Malignancy other than NMSC	0	1 (0.6)
Lymphoma	0	0
Hepatic disorder	5 (7.9)	19 (10.9)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0
Anemia	3 (4.8)	0
Neutropenia	5 (7.9)	2 (1.1)
Lymphopenia	1 (1.6)	1 (0.6)
Herpes zoster	1 (1.6)	4 (2.3)
Serious herpes zoster	0	0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	5 (7.9)	23 (13.2)
Renal dysfunction	0	0
Active tuberculosis	0	0
Adjudicated MACE*	0	0
Adjudicated venous thromboembolic events**	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析 Table 2.4　2.2.2

表 2.7.4.7-43. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest per 100 Patient-Years (PYs) by BMI - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

	----- < 25 kg/m^2 ----- ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate		
Infection	80 (79.6)	125 (91.1)
Serious infection	0	0
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zosters	2 (2.0)	0
Possible malignancy	0	1 (0.7)
Malignancy	0	1 (0.7)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0
Malignancy other than NMSC	0	1 (0.7)
Lymphoma	0	0
Hepatic disorder	7 (7.0)	17 (12.4)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0
Anemia	1 (1.0)	2 (1.5)
Neutropenia	5 (5.0)	2 (1.5)
Lymphopenia	1 (1.0)	1 (0.7)
Herpes zoster	1 (1.0)	4 (2.9)
Serious herpes zoster	0	0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	13 (12.9)	15 (10.9)
Renal dysfunction	0	0
Active tuberculosis	0	0
Adjudicated MACE*	0	0
Adjudicated venous thromboembolic events**	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析 Table 2.4　2.2.3

表 2.7.4.7-44. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest per 100 Patient-Years (PYs) by Race - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

	----- White ----- ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate		
Infection	168 (85.2)	37 (91.1)
Serious infection	0	0
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zosters	0	2 (4.9)
Possible malignancy	1 (0.5)	0
Malignancy	1 (0.5)	0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0
Malignancy other than NMSC	1 (0.5)	0
Lymphoma	0	0
Hepatic disorder	19 (9.6)	5 (12.3)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0
Anemia	3 (1.5)	0
Neutropenia	6 (3.0)	1 (2.5)
Lymphopenia	1 (0.5)	1 (2.5)
Herpes zoster	1 (0.5)	4 (9.9)
Serious herpes zoster	0	0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	19 (9.6)	9 (22.2)
Renal dysfunction	0	0
Active tuberculosis	0	0
Adjudicated MACE*	0	0
Adjudicated venous thromboembolic events**	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析 Table 2.4　2.2.4

表 2.7.4.7-45. Treatment-Emergent Adverse Events per 100 Patient-Years (PYs) by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
Any adverse event	210 (235.7)	369 (279.3)	39 (237.8)
血液およびリンパ系障害	3 (3.4)	6 (4.5)	1 (6.1)
貧血	0	2 (1.5)	0
白血球減少症	0	1 (0.8)	0
好中球減少症	3 (3.4)	3 (2.3)	0
好中球増加症	0	0	1 (6.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.1)	0	0
ジルベール症候群	1 (1.1)	0	0
耳および迷路障害	1 (1.1)	6 (4.5)	0
耳垢栓塞	0	1 (0.8)	0
耳鳴	0	2 (1.5)	0
回転性めまい	0	2 (1.5)	0
頭位性回転性めまい	1 (1.1)	1 (0.8)	0
内分泌障害	0	0	1 (6.1)
甲状腺腫	0	0	1 (6.1)
眼障害	7 (7.9)	14 (10.6)	0
霰粒腫	0	3 (2.3)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
眼障害 (Cont.)			
ドライアイ	1 (1.1)	1 (0.8)	0
眼痛	1 (1.1)	0	0
緑内障	0	1 (0.8)	0
虹彩毛様体炎	3 (3.4)	7 (5.3)	0
虹彩炎	0	1 (0.8)	0
ぶどう膜炎	1 (1.1)	1 (0.8)	0
視力低下	1 (1.1)	0	0
胃腸障害	25 (28.1)	35 (26.5)	4 (24.4)
腹部不快感	0	1 (0.8)	2 (12.2)
腹部膨満	0	1 (0.8)	0
腹痛	2 (2.2)	1 (0.8)	0
上腹部痛	3 (3.4)	3 (2.3)	0
裂肛	0	1 (0.8)	0
裂肛出血	0	1 (0.8)	0
口角口唇炎	1 (1.1)	0	0
アフタ性潰瘍	0	1 (0.8)	0
齲歯	1 (1.1)	1 (0.8)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)			
下痢	5 (5.6)	7 (5.3)	0
消化不良	1 (1.1)	6 (4.5)	0
小腸炎	1 (1.1)	0	0
鼓腸	1 (1.1)	1 (0.8)	0
食中毒	0	1 (0.8)	0
胃障害	0	1 (0.8)	0
胃炎	1 (1.1)	0	0
舌炎	1 (1.1)	0	0
痔核	0	1 (0.8)	0
鼠径ヘルニア	0	1 (0.8)	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.1)	0	0
悪心	3 (3.4)	1 (0.8)	1 (6.1)
歯周病	1 (1.1)	0	0
直腸出血	0	2 (1.5)	0
脂肪便	0	1 (0.8)	0
口内炎	0	2 (1.5)	0
歯の障害	0	0	1 (6.1)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)			
歯痛	1 (1.1)	1 (0.8)	0
嘔吐	2 (2.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (10.1)	9 (6.8)	0
無力症	1 (1.1)	3 (2.3)	0
疲労	0	1 (0.8)	0
インフルエンザ様疾患	5 (5.6)	3 (2.3)	0
倦怠感	0	1 (0.8)	0
発熱	2 (2.2)	1 (0.8)	0
治療非遵守	1 (1.1)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.1)	2 (1.5)	2 (12.2)
肝機能異常	0	0	1 (6.1)
脂肪肝	1 (1.1)	2 (1.5)	1 (6.1)
免疫系障害	0	2 (1.5)	0
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (0.8)	0
季節性アレルギー	0	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	71 (79.7)	111 (84.0)	8 (48.8)
真菌性肛門感染	1 (1.1)	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
気管支炎	2 (2.2)	5 (3.8)	0
蜂巣炎	0	1 (0.8)	0
クラミジア感染	0	1 (0.8)	0
結膜炎	0	1 (0.8)	0
膀胱炎	1 (1.1)	3 (2.3)	0
歯瘻	1 (1.1)	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.8)	0
耳感染	1 (1.1)	0	0
感染性腸炎	0	2 (1.5)	0
眼感染	0	1 (0.8)	0
毛包炎	0	5 (3.8)	0
皮膚真菌感染	1 (1.1)	1 (0.8)	0
せつ	0	1 (0.8)	0
胃腸炎	3 (3.4)	5 (3.8)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	1 (0.8)	0
消化管感染	2 (2.2)	0	0
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.8)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
真菌性性器感染	1 (1.1)	0	0
歯肉炎	0	1 (0.8)	0
ヘリコバクター十二指腸潰瘍	0	1 (0.8)	0
ヘリコバクター感染	0	1 (0.8)	0
単純ヘルペス	1 (1.1)	2 (1.5)	0
帯状疱疹	0	4 (3.0)	1 (6.1)
咬傷感染	0	1 (0.8)	0
感染性嚢腫	1 (1.1)	0	0
インフルエンザ	2 (2.2)	3 (2.3)	0
喉頭炎	0	3 (2.3)	0
潜伏結核	2 (2.2)	3 (2.3)	1 (6.1)
上咽頭炎	14 (15.7)	19 (14.4)	4 (24.4)
食道カンジダ症	0	2 (1.5)	0
眼部単純ヘルペス	1 (1.1)	0	0
口腔カンジダ症	2 (2.2)	0	0
口腔ヘルペス	2 (2.2)	2 (1.5)	0
中耳炎	0	3 (2.3)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
パスツレラ感染	0	1 (0.8)	0
歯周炎	0	1 (0.8)	0
咽頭炎	3 (3.4)	0	0
気道感染	5 (5.6)	2 (1.5)	1 (6.1)
鼻炎	2 (2.2)	2 (1.5)	1 (6.1)
副鼻腔炎	1 (1.1)	1 (0.8)	0
足部白癬	1 (1.1)	2 (1.5)	0
癜風	1 (1.1)	1 (0.8)	0
扁桃炎	3 (3.4)	2 (1.5)	0
歯感染	1 (1.1)	1 (0.8)	0
上気道感染	8 (9.0)	18 (13.6)	0
尿路感染	3 (3.4)	3 (2.3)	0
ウイルス感染	3 (3.4)	1 (0.8)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (1.1)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.8)	0
創傷感染	0	1 (0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (10.1)	18 (13.6)	3 (18.3)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)			
動物咬傷	0	1 (0.8)	0
節足動物咬傷	0	1 (0.8)	0
閉鎖性眼球損傷	1 (1.1)	0	0
挫傷	1 (1.1)	3 (2.3)	0
上顎炎	0	2 (1.5)	0
顔面骨骨折	0	1 (0.8)	0
転倒	0	1 (0.8)	1 (6.1)
腓骨骨折	1 (1.1)	0	0
足骨折	0	1 (0.8)	0
眼内異物	0	2 (1.5)	0
腸脛靱帯症候群	0	0	1 (6.1)
靱帯捻挫	1 (1.1)	0	0
四肢損傷	2 (2.2)	2 (1.5)	0
多発骨折	1 (1.1)	0	0
肉離れ	0	0	1 (6.1)
橈骨骨折	0	1 (0.8)	0
皮膚裂傷	1 (1.1)	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)			
刺創	1 (1.1)	0	0
歯牙損傷	0	1 (0.8)	0
上肢骨折	0	1 (0.8)	0
創傷	0	1 (0.8)	0
臨床検査	26 (29.2)	31 (23.5)	6 (36.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.5)	7 (5.3)	1 (6.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.4)	3 (2.3)	1 (6.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (15.7)	12 (9.1)	2 (12.2)
拡張期血圧上昇	0	2 (1.5)	0
血圧上昇	0	1 (0.8)	0
眼圧上昇	0	1 (0.8)	0
リンパ球数減少	0	0	2 (12.2)
好中球数減少	1 (1.1)	0	0
赤血球数減少	0	1 (0.8)	0
体重減少	1 (1.1)	1 (0.8)	0
体重増加	2 (2.2)	3 (2.3)	0
四肢x線異常	1 (1.1)	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
代謝および栄養障害	1 (1.1)	13 (9.8)	0
脂質異常症	0	2 (1.5)	0
痛風	0	1 (0.8)	0
高コレステロール血症	0	4 (3.0)	0
高脂血症	1 (1.1)	2 (1.5)	0
高トリグリセリド血症	0	2 (1.5)	0
鉄欠乏	0	1 (0.8)	0
ビタミンD欠乏	0	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	19 (21.3)	41 (31.0)	5 (30.5)
強直性脊椎炎	3 (3.4)	6 (4.5)	2 (12.2)
関節痛	2 (2.2)	4 (3.0)	0
関節炎	0	2 (1.5)	0
背部痛	2 (2.2)	3 (2.3)	1 (6.1)
滑液包炎	0	1 (0.8)	0
腱付着部症	0	2 (1.5)	0
椎間板突出	0	1 (0.8)	0
関節ロック	0	1 (0.8)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)			
関節腫脹	0	3 (2.3)	0
筋拘縮	1 (1.1)	0	1 (6.1)
筋痙縮	3 (3.4)	0	1 (6.1)
筋骨格硬直	0	1 (0.8)	0
筋肉痛	1 (1.1)	2 (1.5)	0
頚部痛	2 (2.2)	2 (1.5)	0
骨炎	0	1 (0.8)	0
変形性関節症	0	3 (2.3)	0
骨粗鬆症	0	1 (0.8)	0
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (1.1)	0	0
関節周囲炎	0	1 (0.8)	0
肩回旋筋腱板症候群	2 (2.2)	2 (1.5)	0
シェーグレン症候群	0	1 (0.8)	0
変形性脊椎症	0	1 (0.8)	0
顎関節症候群	1 (1.1)	0	0
腱障害	0	1 (0.8)	0
腱炎	1 (1.1)	0	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)			
斜頚	0	1 (0.8)	0
弾発指	0	1 (0.8)	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	2 (1.5)	1 (6.1)
線維腫	0	1 (0.8)	0
脂漏性角化症	0	0	1 (6.1)
舌扁平上皮癌	0	1 (0.8)	0
神経系障害	6 (6.7)	23 (17.4)	3 (18.3)
浮動性めまい	0	3 (2.3)	0
頭痛	3 (3.4)	12 (9.1)	1 (6.1)
片側錯感覚	0	1 (0.8)	0
不全片麻痺	0	1 (0.8)	0
感覚鈍麻	3 (3.4)	0	0
神経痛	0	1 (0.8)	0
錯感覚	0	1 (0.8)	0
坐骨神経痛	0	3 (2.3)	1 (6.1)
傾眠	0	1 (0.8)	0
失神	0	0	1 (6.1)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
精神障害	2 (2.2)	8 (6.1)	0
うつ病	0	2 (1.5)	0
不眠症	0	4 (3.0)	0
リビドー減退	1 (1.1)	0	0
睡眠障害	1 (1.1)	2 (1.5)	0
腎および尿路障害	4 (4.5)	4 (3.0)	0
排尿困難	1 (1.1)	0	0
血尿	1 (1.1)	0	0
多尿	0	1 (0.8)	0
腎嚢胞	0	3 (2.3)	0
腹圧性尿失禁	1 (1.1)	0	0
尿道痛	1 (1.1)	0	0
生殖系および乳房障害	0	5 (3.8)	1 (6.1)
バルトリン嚢腫	0	1 (0.8)	0
良性前立腺肥大症	0	2 (1.5)	0
不正子宮出血	0	1 (0.8)	0
子宮脱	0	0	1 (6.1)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
生殖系および乳房障害 (Cont.)			
膣出血	0	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (11.2)	8 (6.1)	0
アレルギー性咳嗽	1 (1.1)	0	0
喘息	0	1 (0.8)	0
咳嗽	0	3 (2.3)	0
呼吸困難	1 (1.1)	0	0
鼻粘膜潰瘍	0	1 (0.8)	0
口腔咽頭痛	2 (2.2)	0	0
咽頭ポリープ	0	1 (0.8)	0
咽頭潰瘍	0	1 (0.8)	0
湿性咳嗽	3 (3.4)	0	0
鼻漏	1 (1.1)	0	0
副鼻腔うっ血	1 (1.1)	0	0
いびき	0	1 (0.8)	0
変色痰	1 (1.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	14 (15.7)	21 (15.9)	2 (12.2)
ざ瘡	3 (3.4)	2 (1.5)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)			
光線角化症	0	1 (0.8)	0
脱毛症	0	1 (0.8)	0
水疱	1 (1.1)	0	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.8)	0
皮膚炎	1 (1.1)	1 (0.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.8)	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.8)	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (6.1)
薬疹	0	2 (1.5)	0
斑状出血	0	1 (0.8)	0
毛質異常	0	1 (0.8)	0
多汗症	1 (1.1)	1 (0.8)	0
間擦疹	0	1 (0.8)	0
爪破損	0	1 (0.8)	0
爪甲脱落症	1 (1.1)	0	0
そう痒症	1 (1.1)	1 (0.8)	0
乾癬	0	1 (0.8)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 40 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=66) (PYs=89.1) Events (E/100PYs)	----- >= 40 and < 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=105) (PYs=132.1) Events (E/100PYs)	----- >= 65 Years ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=11) (PYs=16.4) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)			
発疹	2 (2.2)	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (0.8)	0
毛孔性皮疹	1 (1.1)	0	0
丘疹性皮疹	1 (1.1)	1 (0.8)	0
そう痒性皮疹	0	1 (0.8)	0
酒さ	0	1 (0.8)	0
脂漏	1 (1.1)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (6.1)
蕁麻疹	1 (1.1)	0	0
血管障害	1 (1.1)	10 (7.6)	2 (12.2)
大動脈拡張	0	1 (0.8)	0
高血圧	1 (1.1)	7 (5.3)	1 (6.1)
高血圧緊急症	0	0	1 (6.1)
リンパ浮腫	0	1 (0.8)	0
血管炎	0	1 (0.8)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析 Table 2.4　2.3.1

表 2.7.4.7-46. Treatment-Emergent Adverse Events per 100 Patient-Years (PYs) by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
Any adverse event	184 (292.1)	434 (248.4)
血液およびリンパ系障害	8 (12.7)	2 (1.1)
貧血	2 (3.2)	0
白血球減少症	1 (1.6)	0
好中球減少症	4 (6.3)	2 (1.1)
好中球増加症	1 (1.6)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.6)
ジルベール症候群	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	3 (4.8)	4 (2.3)
耳垢栓塞	0	1 (0.6)
耳鳴	1 (1.6)	1 (0.6)
回転性めまい	1 (1.6)	1 (0.6)
頭位性回転性めまい	1 (1.6)	1 (0.6)
内分泌障害	1 (1.6)	0
甲状腺腫	1 (1.6)	0
眼障害	2 (3.2)	19 (10.9)
霰粒腫	0	3 (1.7)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
眼障害 (Cont.)		
ドライアイ	0	2 (1.1)
眼痛	0	1 (0.6)
緑内障	1 (1.6)	0
虹彩毛様体炎	0	10 (5.7)
虹彩炎	0	1 (0.6)
ぶどう膜炎	1 (1.6)	1 (0.6)
視力低下	0	1 (0.6)
胃腸障害	20 (31.7)	44 (25.2)
腹部不快感	1 (1.6)	2 (1.1)
腹部膨満	1 (1.6)	0
腹痛	0	3 (1.7)
上腹部痛	2 (3.2)	4 (2.3)
裂肛	1 (1.6)	0
裂肛出血	1 (1.6)	0
口角口唇炎	0	1 (0.6)
アフタ性潰瘍	1 (1.6)	0
齲歯	0	2 (1.1)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)		
下痢	5 (7.9)	7 (4.0)
消化不良	2 (3.2)	5 (2.9)
小腸炎	0	1 (0.6)
鼓腸	1 (1.6)	1 (0.6)
食中毒	0	1 (0.6)
胃障害	0	1 (0.6)
胃炎	0	1 (0.6)
舌炎	0	1 (0.6)
痔核	0	1 (0.6)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.6)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.6)
悪心	3 (4.8)	2 (1.1)
歯周病	0	1 (0.6)
直腸出血	1 (1.6)	1 (0.6)
脂肪便	0	1 (0.6)
口内炎	0	2 (1.1)
歯の障害	1 (1.6)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)		
歯痛	0	2 (1.1)
嘔吐	0	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (9.5)	12 (6.9)
無力症	2 (3.2)	2 (1.1)
疲労	1 (1.6)	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.6)	7 (4.0)
倦怠感	0	1 (0.6)
発熱	1 (1.6)	2 (1.1)
治療非遵守	1 (1.6)	0
肝胆道系障害	1 (1.6)	4 (2.3)
肝機能異常	1 (1.6)	0
脂肪肝	0	4 (2.3)
免疫系障害	2 (3.2)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (1.6)	0
季節性アレルギー	1 (1.6)	0
感染症および寄生虫症	55 (87.3)	135 (77.3)
真菌性肛門感染	0	1 (0.6)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
気管支炎	3 (4.8)	4 (2.3)
蜂巣炎	1 (1.6)	0
クラミジア感染	0	1 (0.6)
結膜炎	1 (1.6)	0
膀胱炎	1 (1.6)	3 (1.7)
歯瘻	0	1 (0.6)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.6)
耳感染	0	1 (0.6)
感染性腸炎	0	2 (1.1)
眼感染	0	1 (0.6)
毛包炎	0	5 (2.9)
皮膚真菌感染	0	2 (1.1)
せつ	0	1 (0.6)
胃腸炎	3 (4.8)	5 (2.9)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.6)	1 (0.6)
消化管感染	0	2 (1.1)
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.6)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
真菌性性器感染	0	1 (0.6)
歯肉炎	0	1 (0.6)
ヘリコバクター十二指腸潰瘍	1 (1.6)	0
ヘリコバクター感染	0	1 (0.6)
単純ヘルペス	2 (3.2)	1 (0.6)
帯状疱疹	1 (1.6)	4 (2.3)
咬傷感染	1 (1.6)	0
感染性嚢腫	0	1 (0.6)
インフルエンザ	1 (1.6)	4 (2.3)
喉頭炎	0	3 (1.7)
潜伏結核	1 (1.6)	5 (2.9)
上咽頭炎	10 (15.9)	27 (15.5)
食道カンジダ症	0	2 (1.1)
眼部単純ヘルペス	0	1 (0.6)
口腔カンジダ症	1 (1.6)	1 (0.6)
口腔ヘルペス	2 (3.2)	2 (1.1)
中耳炎	2 (3.2)	1 (0.6)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
パスツレラ感染	0	1 (0.6)
歯周炎	0	1 (0.6)
咽頭炎	1 (1.6)	2 (1.1)
気道感染	2 (3.2)	6 (3.4)
鼻炎	1 (1.6)	4 (2.3)
副鼻腔炎	1 (1.6)	1 (0.6)
足部白癬	0	3 (1.7)
癜風	1 (1.6)	1 (0.6)
扁桃炎	3 (4.8)	2 (1.1)
歯感染	0	2 (1.1)
上気道感染	11 (17.5)	15 (8.6)
尿路感染	3 (4.8)	3 (1.7)
ウイルス感染	0	4 (2.3)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.6)
創傷感染	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	8 (12.7)	22 (12.6)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)		
動物咬傷	0	1 (0.6)
節足動物咬傷	0	1 (0.6)
閉鎖性眼球損傷	0	1 (0.6)
挫傷	1 (1.6)	3 (1.7)
上顎炎	2 (3.2)	0
顔面骨骨折	0	1 (0.6)
転倒	1 (1.6)	1 (0.6)
腓骨骨折	0	1 (0.6)
足骨折	0	1 (0.6)
眼内異物	0	2 (1.1)
腸脛靭帯症候群	1 (1.6)	0
靭帯捻挫	1 (1.6)	0
四肢損傷	0	4 (2.3)
多発骨折	0	1 (0.6)
肉離れ	0	1 (0.6)
橈骨骨折	1 (1.6)	0
皮膚裂傷	0	1 (0.6)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)		
刺創	0	1 (0.6)
歯牙損傷	0	1 (0.6)
上肢骨折	1 (1.6)	0
創傷	0	1 (0.6)
臨床検査	14 (22.2)	49 (28.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.2)	10 (5.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.2)	5 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (7.9)	23 (13.2)
拡張期血圧上昇	1 (1.6)	1 (0.6)
血圧上昇	0	1 (0.6)
眼圧上昇	1 (1.6)	0
リンパ球数減少	1 (1.6)	1 (0.6)
好中球数減少	1 (1.6)	0
赤血球数減少	0	1 (0.6)
体重減少	1 (1.6)	1 (0.6)
体重増加	0	5 (2.9)
四肢x線異常	0	1 (0.6)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
代謝および栄養障害	3 (4.8)	11 (6.3)
脂質異常症	0	2 (1.1)
痛風	1 (1.6)	0
高コレステロール血症	1 (1.6)	3 (1.7)
高脂血症	0	3 (1.7)
高トリグリセリド血症	0	2 (1.1)
鉄欠乏	1 (1.6)	0
ビタミンD欠乏	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	22 (34.9)	43 (24.6)
強直性脊椎炎	2 (3.2)	9 (5.2)
関節痛	4 (6.3)	2 (1.1)
関節炎	0	2 (1.1)
背部痛	2 (3.2)	4 (2.3)
滑液包炎	1 (1.6)	0
腱付着部症	1 (1.6)	1 (0.6)
椎間板突出	0	1 (0.6)
関節ロック	1 (1.6)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)		
関節腫脹	1 (1.6)	2 (1.1)
筋拘縮	1 (1.6)	1 (0.6)
筋痙縮	1 (1.6)	3 (1.7)
筋骨格硬直	1 (1.6)	0
筋肉痛	0	3 (1.7)
頚部痛	1 (1.6)	3 (1.7)
骨炎	1 (1.6)	0
変形性関節症	1 (1.6)	2 (1.1)
骨粗鬆症	1 (1.6)	0
膝蓋大腿関節痛症候群	0	1 (0.6)
関節周囲炎	0	1 (0.6)
肩回旋筋腱板症候群	2 (3.2)	2 (1.1)
シェーグレン症候群	0	1 (0.6)
変形性脊椎症	0	1 (0.6)
顎関節症候群	0	1 (0.6)
腱障害	1 (1.6)	0
腱炎	0	1 (0.6)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)		
斜頚	0	1 (0.6)
弾発指	0	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.6)	2 (1.1)
線維腫	0	1 (0.6)
脂漏性角化症	1 (1.6)	0
舌扁平上皮癌	0	1 (0.6)
神経系障害	12 (19.0)	20 (11.4)
浮動性めまい	0	3 (1.7)
頭痛	7 (11.1)	9 (5.2)
片側錯感覚	0	1 (0.6)
不全片麻痺	1 (1.6)	0
感覚鈍麻	0	3 (1.7)
神経痛	1 (1.6)	0
錯感覚	1 (1.6)	0
坐骨神経痛	1 (1.6)	3 (1.7)
傾眠	0	1 (0.6)
失神	1 (1.6)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
精神障害	1 (1.6)	9 (5.2)
うつ病	0	2 (1.1)
不眠症	1 (1.6)	3 (1.7)
リビドー減退	0	1 (0.6)
睡眠障害	0	3 (1.7)
腎および尿路障害	1 (1.6)	7 (4.0)
排尿困難	0	1 (0.6)
血尿	0	1 (0.6)
多尿	1 (1.6)	0
腎嚢胞	0	3 (1.7)
腹圧性尿失禁	0	1 (0.6)
尿道痛	0	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	4 (6.3)	2 (1.1)
バルトリン嚢腫	1 (1.6)	0
良性前立腺肥大症	0	2 (1.1)
不正子宮出血	1 (1.6)	0
子宮脱	1 (1.6)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
生殖系および乳房障害 (Cont.)		
膣出血	1 (1.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (11.1)	11 (6.3)
アレルギー性咳嗽	0	1 (0.6)
喘息	1 (1.6)	0
咳嗽	2 (3.2)	1 (0.6)
呼吸困難	1 (1.6)	0
鼻粘膜潰瘍	1 (1.6)	0
口腔咽頭痛	1 (1.6)	1 (0.6)
咽頭ポリープ	0	1 (0.6)
咽頭潰瘍	0	1 (0.6)
湿性咳嗽	1 (1.6)	2 (1.1)
鼻漏	0	1 (0.6)
副鼻腔うっ血	0	1 (0.6)
いびき	0	1 (0.6)
変色痰	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	9 (14.3)	28 (16.0)
ざ瘡	1 (1.6)	4 (2.3)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)		
光線角化症	0	1 (0.6)
脱毛症	1 (1.6)	0
水疱	0	1 (0.6)
皮膚嚢腫	0	1 (0.6)
皮膚炎	1 (1.6)	1 (0.6)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.6)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.6)
水疱性皮膚炎	1 (1.6)	0
薬疹	0	2 (1.1)
斑状出血	0	1 (0.6)
毛質異常	1 (1.6)	0
多汗症	0	2 (1.1)
間擦疹	0	1 (0.6)
爪破損	1 (1.6)	0
爪甲脱落症	0	1 (0.6)
そう痒症	1 (1.6)	1 (0.6)
乾癬	1 (1.6)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- Female ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=53) (PYs=63.0) Events (E/100PYs)	----- Male ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=129) (PYs=174.7) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)		
発疹	1 (1.6)	1 (0.6)
紅斑性皮疹	0	1 (0.6)
毛孔性皮疹	0	1 (0.6)
丘疹性皮疹	0	2 (1.1)
そう痒性皮疹	0	1 (0.6)
酒さ	0	1 (0.6)
脂漏	0	1 (0.6)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.6)
蕁麻疹	0	1 (0.6)
血管障害	4 (6.3)	9 (5.2)
大動脈拡張	0	1 (0.6)
高血圧	2 (3.2)	7 (4.0)
高血圧緊急症	1 (1.6)	0
リンパ浮腫	0	1 (0.6)
血管炎	1 (1.6)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析 Table 2.4　2.3.2

表 2.7.4.7-47. Treatment-Emergent Adverse Events per 100 Patient-Years (PYs) by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term by BMI - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
Any adverse event	245 (243.8)	373 (271.9)
血液およびリンパ系障害	5 (5.0)	5 (3.6)
貧血	1 (1.0)	1 (0.7)
白血球減少症	0	1 (0.7)
好中球減少症	4 (4.0)	2 (1.5)
好中球増加症	0	1 (0.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.0)	0
ジルベール症候群	1 (1.0)	0
耳および迷路障害	1 (1.0)	6 (4.4)
耳垢栓塞	0	1 (0.7)
耳鳴	0	2 (1.5)
回転性めまい	0	2 (1.5)
頭位性回転性めまい	1 (1.0)	1 (0.7)
内分泌障害	0	1 (0.7)
甲状腺腫	0	1 (0.7)
眼障害	6 (6.0)	15 (10.9)
霰粒腫	0	3 (2.2)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
眼障害 (Cont.)		
ドライアイ	1 (1.0)	1 (0.7)
眼痛	0	1 (0.7)
緑内障	1 (1.0)	0
虹彩毛様体炎	3 (3.0)	7 (5.1)
虹彩炎	0	1 (0.7)
ぶどう膜炎	0	2 (1.5)
視力低下	1 (1.0)	0
胃腸障害	29 (28.9)	35 (25.5)
腹部不快感	1 (1.0)	2 (1.5)
腹部膨満	0	1 (0.7)
腹痛	2 (2.0)	1 (0.7)
上腹部痛	2 (2.0)	4 (2.9)
裂肛	0	1 (0.7)
裂肛出血	0	1 (0.7)
口角口唇炎	1 (1.0)	0
アフタ性潰瘍	1 (1.0)	0
齲歯	2 (2.0)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)		
下痢	5 (5.0)	7 (5.1)
消化不良	2 (2.0)	5 (3.6)
小腸炎	0	1 (0.7)
鼓腸	1 (1.0)	1 (0.7)
食中毒	0	1 (0.7)
胃障害	0	1 (0.7)
胃炎	0	1 (0.7)
舌炎	1 (1.0)	0
痔核	0	1 (0.7)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.7)
口腔内潰瘍形成	1 (1.0)	0
悪心	3 (3.0)	2 (1.5)
歯周病	1 (1.0)	0
直腸出血	2 (2.0)	0
脂肪便	1 (1.0)	0
口内炎	0	2 (1.5)
歯の障害	0	1 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)		
歯痛	1 (1.0)	1 (0.7)
嘔吐	2 (2.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (8.0)	10 (7.3)
無力症	0	4 (2.9)
疲労	0	1 (0.7)
インフルエンザ様疾患	7 (7.0)	1 (0.7)
倦怠感	0	1 (0.7)
発熱	0	3 (2.2)
治療非遵守	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	1 (1.0)	4 (2.9)
肝機能異常	0	1 (0.7)
脂肪肝	1 (1.0)	3 (2.2)
免疫系障害	0	2 (1.5)
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (0.7)
季節性アレルギー	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	75 (74.6)	115 (83.8)
真菌性肛門感染	0	1 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
気管支炎	3 (3.0)	4 (2.9)
蜂巣炎	1 (1.0)	0
クラミジア感染	0	1 (0.7)
結膜炎	1 (1.0)	0
膀胱炎	0	4 (2.9)
歯瘭	1 (1.0)	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.0)	0
耳感染	1 (1.0)	0
感染性腸炎	2 (2.0)	0
眼感染	0	1 (0.7)
毛包炎	0	5 (3.6)
皮膚真菌感染	1 (1.0)	1 (0.7)
せつ	0	1 (0.7)
胃腸炎	2 (2.0)	6 (4.4)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.0)	1 (0.7)
消化管感染	0	2 (1.5)
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
真菌性性器感染	1 (1.0)	0
歯肉炎	0	1 (0.7)
ヘリコバクター十二指腸潰瘍	0	1 (0.7)
ヘリコバクター感染	1 (1.0)	0
単純ヘルペス	1 (1.0)	2 (1.5)
帯状疱疹	1 (1.0)	4 (2.9)
咬傷感染	0	1 (0.7)
感染性嚢腫	1 (1.0)	0
インフルエンザ	3 (3.0)	2 (1.5)
喉頭炎	0	3 (2.2)
潜伏結核	1 (1.0)	5 (3.6)
上咽頭炎	15 (14.9)	22 (16.0)
食道カンジダ症	2 (2.0)	0
眼部単純ヘルペス	1 (1.0)	0
口腔カンジダ症	1 (1.0)	1 (0.7)
口腔ヘルペス	3 (3.0)	1 (0.7)
中耳炎	0	3 (2.2)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
パスツレラ感染	0	1 (0.7)
歯周炎	1 (1.0)	0
咽頭炎	2 (2.0)	1 (0.7)
気道感染	3 (3.0)	5 (3.6)
鼻炎	0	5 (3.6)
副鼻腔炎	1 (1.0)	1 (0.7)
足部白癬	0	3 (2.2)
癜風	1 (1.0)	1 (0.7)
扁桃炎	3 (3.0)	2 (1.5)
歯感染	1 (1.0)	1 (0.7)
上気道感染	10 (10.0)	16 (11.7)
尿路感染	4 (4.0)	2 (1.5)
ウイルス感染	3 (3.0)	1 (0.7)
ウイルス性咽頭炎	1 (1.0)	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.7)
創傷感染	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	11 (10.9)	19 (13.8)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)		
動物咬傷	0	1 (0.7)
節足動物咬傷	0	1 (0.7)
閉鎖性眼球損傷	0	1 (0.7)
挫傷	3 (3.0)	1 (0.7)
上顎炎	0	2 (1.5)
顔面骨骨折	1 (1.0)	0
転倒	1 (1.0)	1 (0.7)
腓骨骨折	0	1 (0.7)
足骨折	1 (1.0)	0
眼内異物	0	2 (1.5)
腸脛靭帯症候群	1 (1.0)	0
靭帯捻挫	1 (1.0)	0
四肢損傷	0	4 (2.9)
多発骨折	0	1 (0.7)
肉離れ	0	1 (0.7)
橈骨骨折	1 (1.0)	0
皮膚裂傷	1 (1.0)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)		
刺創	0	1 (0.7)
歯牙損傷	0	1 (0.7)
上肢骨折	0	1 (0.7)
創傷	1 (1.0)	0
臨床検査	31 (30.8)	32 (23.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	9 (6.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	4 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (12.9)	15 (10.9)
拡張期血圧上昇	2 (2.0)	0
血圧上昇	1 (1.0)	0
眼圧上昇	0	1 (0.7)
リンパ球数減少	1 (1.0)	1 (0.7)
好中球数減少	1 (1.0)	0
赤血球数減少	0	1 (0.7)
体重減少	1 (1.0)	1 (0.7)
体重増加	5 (5.0)	0
四肢x線異常	1 (1.0)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
代謝および栄養障害	5 (5.0)	9 (6.6)
脂質異常症	0	2 (1.5)
痛風	1 (1.0)	0
高コレステロール血症	1 (1.0)	3 (2.2)
高脂血症	2 (2.0)	1 (0.7)
高トリグリセリド血症	0	2 (1.5)
鉄欠乏	1 (1.0)	0
ビタミンD欠乏	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	21 (20.9)	44 (32.1)
強直性脊椎炎	5 (5.0)	6 (4.4)
関節痛	2 (2.0)	4 (2.9)
関節炎	0	2 (1.5)
背部痛	2 (2.0)	4 (2.9)
滑液包炎	0	1 (0.7)
腱付着部症	1 (1.0)	1 (0.7)
椎間板突出	0	1 (0.7)
関節ロック	0	1 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)		
関節腫脹	0	3 (2.2)
筋拘縮	1 (1.0)	1 (0.7)
筋痙縮	3 (3.0)	1 (0.7)
筋骨格硬直	0	1 (0.7)
筋肉痛	1 (1.0)	2 (1.5)
頚部痛	1 (1.0)	3 (2.2)
骨炎	0	1 (0.7)
変形性関節症	0	3 (2.2)
骨粗鬆症	1 (1.0)	0
膝蓋大腿関節痛症候群	0	1 (0.7)
関節周囲炎	0	1 (0.7)
肩回旋筋腱板症候群	2 (2.0)	2 (1.5)
シェーグレン症候群	0	1 (0.7)
変形性脊椎症	0	1 (0.7)
顎関節症候群	0	1 (0.7)
腱障害	0	1 (0.7)
腱炎	1 (1.0)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)		
斜頚	0	1 (0.7)
弾発指	1 (1.0)	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）	2 (2.0)	1 (0.7)
線維腫	1 (1.0)	0
脂漏性角化症	1 (1.0)	0
舌扁平上皮癌	0	1 (0.7)
神経系障害	11 (10.9)	21 (15.3)
浮動性めまい	1 (1.0)	2 (1.5)
頭痛	4 (4.0)	12 (8.7)
片側錯感覚	0	1 (0.7)
不全片麻痺	0	1 (0.7)
感覚鈍麻	3 (3.0)	0
神経痛	1 (1.0)	0
錯感覚	0	1 (0.7)
坐骨神経痛	1 (1.0)	3 (2.2)
傾眠	0	1 (0.7)
失神	1 (1.0)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
精神障害	2 (2.0)	8 (5.8)
うつ病	0	2 (1.5)
不眠症	1 (1.0)	3 (2.2)
リビドー減退	0	1 (0.7)
睡眠障害	1 (1.0)	2 (1.5)
腎および尿路障害	4 (4.0)	4 (2.9)
排尿困難	1 (1.0)	0
血尿	1 (1.0)	0
多尿	0	1 (0.7)
腎嚢胞	0	3 (2.2)
腹圧性尿失禁	1 (1.0)	0
尿道痛	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	5 (3.6)
バルトリン嚢腫	1 (1.0)	0
良性前立腺肥大症	0	2 (1.5)
不正子宮出血	0	1 (0.7)
子宮脱	0	1 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
生殖系および乳房障害 (Cont.)		
膣出血	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (10.9)	7 (5.1)
アレルギー性咳嗽	1 (1.0)	0
喘息	0	1 (0.7)
咳嗽	1 (1.0)	2 (1.5)
呼吸困難	1 (1.0)	0
鼻粘膜潰瘍	1 (1.0)	0
口腔咽頭痛	2 (2.0)	0
咽頭ポリープ	0	1 (0.7)
咽頭潰瘍	0	1 (0.7)
湿性咳嗽	2 (2.0)	1 (0.7)
鼻漏	1 (1.0)	0
副鼻腔うっ血	1 (1.0)	0
いびき	0	1 (0.7)
変色痰	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	15 (14.9)	22 (16.0)
ざ瘡	5 (5.0)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)		
光線角化症	0	1 (0.7)
脱毛症	1 (1.0)	0
水疱	0	1 (0.7)
皮膚嚢腫	0	1 (0.7)
皮膚炎	1 (1.0)	1 (0.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.7)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.7)
水疱性皮膚炎	0	1 (0.7)
薬疹	0	2 (1.5)
斑状出血	1 (1.0)	0
毛質異常	1 (1.0)	0
多汗症	0	2 (1.5)
間擦疹	0	1 (0.7)
爪破損	0	1 (0.7)
爪甲脱落症	0	1 (0.7)
そう痒症	1 (1.0)	1 (0.7)
乾癬	1 (1.0)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- < 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=75) (PYs=100.5) Events (E/100PYs)	----- >= 25 kg/m^2 ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=107) (PYs=137.2) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)		
発疹	2 (2.0)	0
紅斑性皮疹	0	1 (0.7)
毛孔性皮疹	1 (1.0)	0
丘疹性皮疹	1 (1.0)	1 (0.7)
そう痒性皮疹	0	1 (0.7)
酒さ	0	1 (0.7)
脂漏	0	1 (0.7)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.7)
蕁麻疹	0	1 (0.7)
血管障害	5 (5.0)	8 (5.8)
大動脈拡張	0	1 (0.7)
高血圧	3 (3.0)	6 (4.4)
高血圧緊急症	1 (1.0)	0
リンパ浮腫	0	1 (0.7)
血管炎	1 (1.0)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析 Table 2.4　2.3.3

表 2.7.4.7-48. Treatment-Emergent Adverse Events per 100 Patient-Years (PYs) by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race - Long Term (Safety Analysis Set) M16-098

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
Any adverse event	523 (265.3)	95 (234.0)
血液およびリンパ系障害	9 (4.6)	1 (2.5)
貧血	2 (1.0)	0
白血球減少症	1 (0.5)	0
好中球減少症	5 (2.5)	1 (2.5)
好中球増加症	1 (0.5)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)	0
ジルベール症候群	1 (0.5)	0
耳および迷路障害	7 (3.6)	0
耳垢栓塞	1 (0.5)	0
耳鳴	2 (1.0)	0
回転性めまい	2 (1.0)	0
頭位性回転性めまい	2 (1.0)	0
内分泌障害	1 (0.5)	0
甲状腺腫	1 (0.5)	0
眼障害	16 (8.1)	5 (12.3)
霰粒腫	3 (1.5)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
眼障害 (Cont.)		
ドライアイ	2 (1.0)	0
眼痛	1 (0.5)	0
緑内障	1 (0.5)	0
虹彩毛様体炎	5 (2.5)	5 (12.3)
虹彩炎	1 (0.5)	0
ぶどう膜炎	2 (1.0)	0
視力低下	1 (0.5)	0
胃腸障害	57 (28.9)	7 (17.2)
腹部不快感	1 (0.5)	2 (4.9)
腹部膨満	1 (0.5)	0
腹痛	3 (1.5)	0
上腹部痛	6 (3.0)	0
裂肛	1 (0.5)	0
裂肛出血	1 (0.5)	0
口角口唇炎	1 (0.5)	0
アフタ性潰瘍	1 (0.5)	0
齲歯	1 (0.5)	1 (2.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)		
下痢	11 (5.6)	1 (2.5)
消化不良	7 (3.6)	0
小腸炎	1 (0.5)	0
鼓腸	2 (1.0)	0
食中毒	1 (0.5)	0
胃障害	1 (0.5)	0
胃炎	1 (0.5)	0
舌炎	1 (0.5)	0
痔核	1 (0.5)	0
鼡径ヘルニア	1 (0.5)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	0
悪心	4 (2.0)	1 (2.5)
歯周病	1 (0.5)	0
直腸出血	1 (0.5)	1 (2.5)
脂肪便	1 (0.5)	0
口内炎	2 (1.0)	0
歯の障害	1 (0.5)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)		
歯痛	1 (0.5)	1 (2.5)
嘔吐	2 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (8.6)	1 (2.5)
無力症	4 (2.0)	0
疲労	1 (0.5)	0
インフルエンザ様疾患	8 (4.1)	0
倦怠感	0	1 (2.5)
発熱	3 (1.5)	0
治療非遵守	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	4 (2.0)	1 (2.5)
肝機能異常	0	1 (2.5)
脂肪肝	4 (2.0)	0
免疫系障害	2 (1.0)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.5)	0
季節性アレルギー	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	159 (80.7)	31 (76.4)
真菌性肛門感染	1 (0.5)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
気管支炎	6 (3.0)	1 (2.5)
蜂巣炎	1 (0.5)	0
クラミジア感染	1 (0.5)	0
結膜炎	1 (0.5)	0
膀胱炎	4 (2.0)	0
歯瘻	1 (0.5)	0
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (2.5)
耳感染	1 (0.5)	0
感染性腸炎	0	2 (4.9)
眼感染	1 (0.5)	0
毛包炎	5 (2.5)	0
皮膚真菌感染	2 (1.0)	0
せつ	1 (0.5)	0
胃腸炎	8 (4.1)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (1.0)	0
消化管感染	2 (1.0)	0
陰部単純ヘルペス	0	1 (2.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
真菌性性器感染	1 (0.5)	0
歯肉炎	1 (0.5)	0
ヘリコバクター十二指腸潰瘍	1 (0.5)	0
ヘリコバクター感染	0	1 (2.5)
単純ヘルペス	2 (1.0)	1 (2.5)
帯状疱疹	1 (0.5)	4 (9.9)
咬傷感染	1 (0.5)	0
感染性嚢腫	1 (0.5)	0
インフルエンザ	1 (0.5)	4 (9.9)
喉頭炎	3 (1.5)	0
潜伏結核	6 (3.0)	0
上咽頭炎	30 (15.2)	7 (17.2)
食道カンジダ症	0	2 (4.9)
眼部単純ヘルペス	0	1 (2.5)
口腔カンジダ症	2 (1.0)	0
口腔ヘルペス	4 (2.0)	0
中耳炎	3 (1.5)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
パスツレラ感染	1 (0.5)	0
歯周炎	0	1 (2.5)
咽頭炎	3 (1.5)	0
気道感染	6 (3.0)	2 (4.9)
鼻炎	5 (2.5)	0
副鼻腔炎	2 (1.0)	0
足部白癬	1 (0.5)	2 (4.9)
癜風	2 (1.0)	0
扁桃炎	5 (2.5)	0
歯感染	2 (1.0)	0
上気道感染	25 (12.7)	1 (2.5)
尿路感染	6 (3.0)	0
ウイルス感染	4 (2.0)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.5)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.5)	0
創傷感染	1 (0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	23 (11.7)	7 (17.2)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)		
動物咬傷	0	1 (2.5)
節足動物咬傷	1 (0.5)	0
閉鎖性眼球損傷	1 (0.5)	0
挫傷	1 (0.5)	3 (7.4)
上顎炎	2 (1.0)	0
顔面骨骨折	0	1 (2.5)
転倒	2 (1.0)	0
腓骨骨折	1 (0.5)	0
足骨折	1 (0.5)	0
眼内異物	2 (1.0)	0
腸脛靱帯症候群	1 (0.5)	0
靱帯捻挫	1 (0.5)	0
四肢損傷	4 (2.0)	0
多発骨折	1 (0.5)	0
肉離れ	0	1 (2.5)
橈骨骨折	1 (0.5)	0
皮膚裂傷	1 (0.5)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)		
刺創	1 (0.5)	0
歯牙損傷	1 (0.5)	0
上肢骨折	1 (0.5)	0
創傷	0	1 (2.5)
臨床検査	47 (23.8)	16 (39.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.1)	2 (4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.5)	2 (4.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	19 (9.6)	9 (22.2)
拡張期血圧上昇	2 (1.0)	0
血圧上昇	1 (0.5)	0
眼圧上昇	1 (0.5)	0
リンパ球数減少	1 (0.5)	1 (2.5)
好中球数減少	1 (0.5)	0
赤血球数減少	0	1 (2.5)
体重減少	1 (0.5)	1 (2.5)
体重増加	5 (2.5)	0
四肢x線異常	1 (0.5)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
代謝および栄養障害	12 (6.1)	2 (4.9)
脂質異常症	2 (1.0)	0
痛風	1 (0.5)	0
高コレステロール血症	4 (2.0)	0
高脂血症	1 (0.5)	2 (4.9)
高トリグリセリド血症	2 (1.0)	0
鉄欠乏	1 (0.5)	0
ビタミンD欠乏	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	63 (32.0)	2 (4.9)
強直性脊椎炎	11 (5.6)	0
関節痛	5 (2.5)	1 (2.5)
関節炎	2 (1.0)	0
背部痛	5 (2.5)	1 (2.5)
滑液包炎	1 (0.5)	0
腱付着部症	2 (1.0)	0
椎間板突出	1 (0.5)	0
関節ロック	1 (0.5)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)		
関節腫脹	3 (1.5)	0
筋拘縮	2 (1.0)	0
筋痙縮	4 (2.0)	0
筋骨格硬直	1 (0.5)	0
筋肉痛	3 (1.5)	0
頚部痛	4 (2.0)	0
骨炎	1 (0.5)	0
変形性関節症	3 (1.5)	0
骨粗鬆症	1 (0.5)	0
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.5)	0
関節周囲炎	1 (0.5)	0
肩回旋筋腱板症候群	4 (2.0)	0
シェーグレン症候群	1 (0.5)	0
変形性脊椎症	1 (0.5)	0
顎関節症候群	1 (0.5)	0
腱障害	1 (0.5)	0
腱炎	1 (0.5)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)		
斜頚	1 (0.5)	0
弾発指	1 (0.5)	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）	2 (1.0)	1 (2.5)
線維腫	1 (0.5)	0
脂漏性角化症	0	1 (2.5)
舌扁平上皮癌	1 (0.5)	0
神経系障害	27 (13.7)	5 (12.3)
浮動性めまい	3 (1.5)	0
頭痛	14 (7.1)	2 (4.9)
片側錯感覚	1 (0.5)	0
不全片麻痺	1 (0.5)	0
感覚鈍麻	2 (1.0)	1 (2.5)
神経痛	1 (0.5)	0
錯感覚	1 (0.5)	0
坐骨神経痛	3 (1.5)	1 (2.5)
傾眠	1 (0.5)	0
失神	0	1 (2.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
精神障害	10 (5.1)	0
うつ病	2 (1.0)	0
不眠症	4 (2.0)	0
リビドー減退	1 (0.5)	0
睡眠障害	3 (1.5)	0
腎および尿路障害	7 (3.6)	1 (2.5)
排尿困難	1 (0.5)	0
血尿	0	1 (2.5)
多尿	1 (0.5)	0
腎嚢胞	3 (1.5)	0
腹圧性尿失禁	1 (0.5)	0
尿道痛	1 (0.5)	0
生殖系および乳房障害	6 (3.0)	0
バルトリン嚢腫	1 (0.5)	0
良性前立腺肥大症	2 (1.0)	0
不正子宮出血	1 (0.5)	0
子宮脱	1 (0.5)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
生殖系および乳房障害 (Cont.)		
膣出血	1 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (8.6)	1 (2.5)
アレルギー性咳嗽	1 (0.5)	0
喘息	1 (0.5)	0
咳嗽	3 (1.5)	0
呼吸困難	1 (0.5)	0
鼻粘膜潰瘍	1 (0.5)	0
口腔咽頭痛	2 (1.0)	0
咽頭ポリープ	1 (0.5)	0
咽頭潰瘍	1 (0.5)	0
湿性咳嗽	2 (1.0)	1 (2.5)
鼻漏	1 (0.5)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.5)	0
いびき	1 (0.5)	0
変色痰	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	27 (13.7)	10 (24.6)
ざ瘡	4 (2.0)	1 (2.5)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)		
光線角化症	1 (0.5)	0
脱毛症	1 (0.5)	0
水疱	1 (0.5)	0
皮膚嚢腫	1 (0.5)	0
皮膚炎	1 (0.5)	1 (2.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.5)	0
水疱性皮膚炎	0	1 (2.5)
薬疹	0	2 (4.9)
斑状出血	0	1 (2.5)
毛質異常	1 (0.5)	0
多汗症	2 (1.0)	0
間擦疹	1 (0.5)	0
爪破損	1 (0.5)	0
爪甲脱落症	1 (0.5)	0
そう痒症	1 (0.5)	1 (2.5)
乾癬	1 (0.5)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	----- White ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=152) (PYs=197.1) Events (E/100PYs)	----- Non-white ----- Any ABT-494 15 mg QD (N=30) (PYs=40.6) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)		
発疹	1 (0.5)	1 (2.5)
紅斑性皮疹	1 (0.5)	0
毛孔性皮疹	0	1 (2.5)
丘疹性皮疹	2 (1.0)	0
そう痒性皮疹	1 (0.5)	0
酒さ	1 (0.5)	0
脂漏	1 (0.5)	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (2.5)
蕁麻疹	1 (0.5)	0
血管障害	9 (4.6)	4 (9.9)
大動脈拡張	1 (0.5)	0
高血圧	6 (3.0)	3 (7.4)
高血圧緊急症	0	1 (2.5)
リンパ浮腫	1 (0.5)	0
血管炎	1 (0.5)	0

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析 Table 2.4　2.3.4

表 2.7.4.7-49. Extent of Exposure - Double Blind Period (up to Week 14) (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	Placebo (N=209)	Upadacitinib 15 mg QD (N=211)	Total (N=420)
Duration (Days)			
n	209	211	420
Mean (SD)	97.6 (9.33)	97.8 (7.43)	97.7 (8.42)
Median	98.0	98.0	98.0
Min, Max	4, 128	35, 124	4, 128
Duration Interval - n (%)			
>= 2 weeks	208 (99.5)	211 (100)	419 (99.8)
>= 1 month	207 (99.0)	211 (100)	418 (99.5)
>= 3 months	203 (97.1)	206 (97.6)	409 (97.4)

Note: Exposure = date of last dose of study drug in double blind period - date of first dose of study drug in double blind period + 1.
1 month = 30 days, 3 months = 90 days.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.1 8.1

表 2.7.4.7-50. Extent of Exposure - Long Term (up to Week 104) (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414)
Duration (Days)	
n	414
Mean (SD)	237.1 (117.85)
Median	233.0
Min, Max	1, 535
Duration Interval - n (%)	
>= 2 weeks	400 (96.6)
>= 1 month	394 (95.2)
>= 3 months	368 (88.9)
>= 6 months	279 (67.4)
>= 9 months	170 (41.1)
>= 12 months	68 (16.4)
>= 18 months	0
>= 2 years	0

Note: Exposure = date of last dose of upadacitinib - date of first dose of upadacitinib + 1.
1 month = 30 days, 3 months = 90 days, 6 months = 180 days, 9 months = 270 days, 12 months = 360 days,
18 months = 540 days, 2 years = 720 days.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.1 8.2

表 2.7.4.7-51. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events Incidence Rate Per 100 Patient-years (PYs) - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n/PYs (n/100PYs)	Point Estimate (95% CI)[A]
Exposure-adjusted Incidence Rate		
Adverse event (AE)	187/165.5 (113.0)	113.0 (97.4,130.4)
AE with reasonable possibility of being related to study treatment$	76/228.8 (33.2)	33.2 (26.2,41.6)
Severe AE	23/257.2 (8.9)	8.9 (5.7,13.4)
Serious AE	22/258.5 (8.5)	8.5 (5.3,12.9)
AE leading to withdrawal of study treatment	3/268.5 (1.1)	1.1 (0.2,3.3)
AE leading to death	1/268.7 (0.4)	0.4 (0.0,2.1)
COVID-19 related AE	33/251.0 (13.1)	13.1 (9.0,18.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
$ As assessed by investigator.
[A]: 95% CI are calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3__1.1.1.3

表 2.7.4.7-52. Overview of Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events and All Deaths - Long Term (Safety Analysis Set, Overall Population) M19-944 Study1

	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
Subjects with any treatment-emergent	
Adverse event (AE)	187 (45.2)
AE with reasonable possibility of being related to study treatment$	76 (18.4)
Severe AE	23 (5.6)
Serious AE	22 (5.3)
AE leading to withdrawal of study treatment	3 (0.7)
AE leading to death	1 (0.2)
COVID-19 related AE	33 (8.0)
All deaths	1 (0.2)
Occurring <= 30 days after last dose	1 (0.2)
Occurring <= 30 days after last dose and COVID-19 related	0
Occurring > 30 days after last dose	0
Occurring > 30 days after last dose and COVID-19 related	0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
Any event with an unknown severity will be considered as severe and any AE with an unknown relationship will be considered as treatment related.
$ As assessed by investigator.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table14.3　1.5.1.3_J

表 2.7.4.7-53. Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term - Long Term (Safety Analysis Set, Overall Population) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
Any adverse event	187 (45.2)
血液およびリンパ系障害	22 (5.3)
貧血	5 (1.2)
失血性貧血	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)
白血球増加症	1 (0.2)
白血球減少症	10 (2.4)
リンパ球増加症	1 (0.2)
リンパ球減少症	1 (0.2)
好中球減少症	10 (2.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2)
先天性大動脈弁狭窄	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.2)
外耳の炎症	1 (0.2)
内分泌障害	1 (0.2)
甲状腺腫瘤	1 (0.2)
眼障害	5 (1.2)
眼瞼炎	1 (0.2)
遠視	1 (0.2)
虹彩毛様体炎	1 (0.2)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
眼障害 (Cont.)	
虹彩炎	1 (0.2)
ぶどう膜炎	2 (0.5)
胃腸障害	37 (8.9)
腹部膨満	2 (0.5)
腹痛	4 (1.0)
上腹部痛	3 (0.7)
裂肛出血	1 (0.2)
口角口唇炎	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	5 (1.2)
慢性胃炎	1 (0.2)
便秘	2 (0.5)
クローン病	1 (0.2)
下痢	3 (0.7)
憩室	1 (0.2)
十二指腸炎	1 (0.2)
消化不良	1 (0.2)
食中毒	1 (0.2)
胃炎	2 (0.5)
胃食道逆流性疾患	3 (0.7)
痔出血	1 (0.2)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
胃腸障害 (Cont.)	
痔核	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	2 (0.5)
悪心	6 (1.4)
嚥下痛	1 (0.2)
幽門痙攣	1 (0.2)
歯痛	1 (0.2)
上部消化管出血	1 (0.2)
食道静脈瘤	1 (0.2)
嘔吐	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (2.2)
疲労	4 (1.0)
歩行障害	1 (0.2)
注射部位疼痛	1 (0.2)
浮腫	1 (0.2)
疼痛	2 (0.5)
発熱	2 (0.5)
肝胆道系障害	5 (1.2)
急性胆管炎	1 (0.2)
胆石症	1 (0.2)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
肝胆道系障害 (Cont.)	
肝嚢胞	1 (0.2)
肝腫瘤	1 (0.2)
脂肪肝	2 (0.5)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.2)
門脈圧亢進症	1 (0.2)
免疫系障害	2 (0.5)
アナフィラキシー反応	1 (0.2)
季節性アレルギー	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	100 (24.2)
無症候性COVID-19	5 (1.2)
細菌性膣症	2 (0.5)
気管支炎	5 (1.2)
COVID-19	22 (5.3)
COVID-19肺炎	12 (2.9)
合併症を伴う虫垂炎	1 (0.2)
結膜炎	2 (0.5)
コクサッキーウイルス感染	1 (0.2)
膀胱炎	3 (0.7)
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.2)
耳感染	1 (0.2)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
熱性感染症	1 (0.2)
皮膚真菌感染	2 (0.5)
胃腸炎	4 (1.0)
消化管感染	2 (0.5)
歯肉炎	1 (0.2)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.2)
帯状疱疹	10 (2.4)
麦粒腫	1 (0.2)
潜伏結核	5 (1.2)
上咽頭炎	12 (2.9)
爪真菌症	1 (0.2)
口腔カンジダ症	1 (0.2)
爪囲炎	1 (0.2)
腹膜炎	1 (0.2)
咽頭炎	5 (1.2)
肺炎	1 (0.2)
歯髄炎	2 (0.5)
慢性腎盂腎炎	1 (0.2)
気道感染	1 (0.2)
鼻炎	2 (0.5)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
副鼻腔炎	5 (1.2)
白癬感染	1 (0.2)
歯膿瘍	1 (0.2)
歯感染	1 (0.2)
上気道感染	9 (2.2)
尿路感染	3 (0.7)
水痘	1 (0.2)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	2 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	18 (4.3)
動物咬傷	1 (0.2)
脳振盪	1 (0.2)
挫傷	3 (0.7)
転倒	3 (0.7)
靭帯断裂	1 (0.2)
半月板損傷	1 (0.2)
多発性外傷	1 (0.2)
筋損傷	1 (0.2)
肉離れ	1 (0.2)
交通事故	1 (0.2)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)	
皮膚擦過傷	1 (0.2)
皮膚裂傷	2 (0.5)
軟部組織損傷	1 (0.2)
ストレス骨折	1 (0.2)
外傷性骨折	1 (0.2)
有毒性刺傷	1 (0.2)
創傷	1 (0.2)
臨床検査	26 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.7)
血中重炭酸塩減少	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)
血圧異常	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	2 (0.5)
尿中血陽性	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	2 (0.5)
心拍数減少	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.2)
リンパ球形態異常	1 (0.2)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
臨床検査 (Cont.)	
好中球数減少	1 (0.2)
血小板数増加	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	1 (0.2)
血沈亢進	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.5)
尿潜血陽性	2 (0.5)
体重増加	1 (0.2)
白血球数減少	3 (0.7)
代謝および栄養障害	26 (6.3)
糖尿病	1 (0.2)
脂質異常症	2 (0.5)
耐糖能障害	1 (0.2)
高コレステロール血症	4 (1.0)
高血糖	4 (1.0)
高カリウム血症	1 (0.2)
高脂血症	2 (0.5)
高トリグリセリド血症	2 (0.5)
高尿酸血症	5 (1.2)
低コレステロール血症	1 (0.2)
低カリウム血症	2 (0.5)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
代謝および栄養障害 (Cont.)	
代謝性アシドーシス	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	14 (3.4)
関節炎	1 (0.2)
背部痛	6 (1.4)
筋痙縮	1 (0.2)
筋緊張	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	1 (0.2)
頚部痛	1 (0.2)
変形性関節症	1 (0.2)
滑膜炎	1 (0.2)
腱炎	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）	3 (0.7)
基底細胞癌	1 (0.2)
リンパ増殖性障害	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	1 (0.2)
神経系障害	18 (4.3)
味覚消失	1 (0.2)
手根管症候群	1 (0.2)
浮動性めまい	1 (0.2)
頭痛	12 (2.9)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
神経系障害 (Cont.)	
片頭痛	1 (0.2)
神経圧迫	1 (0.2)
失神	1 (0.2)
振戦	1 (0.2)
精神障害	2 (0.5)
不安	1 (0.2)
易刺激性	1 (0.2)
リビドー亢進	1 (0.2)
腎および尿路障害	7 (1.7)
尿路結石	3 (0.7)
血尿	3 (0.7)
水腎症	1 (0.2)
腎結石症	1 (0.2)
腎仙痛	1 (0.2)
腎嚢胞	1 (0.2)
尿管結石症	2 (0.5)
生殖系および乳房障害	5 (1.2)
乳房腫瘤	1 (0.2)
骨盤痛	1 (0.2)
前立腺炎	1 (0.2)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
生殖系および乳房障害 (Cont.)	
膣嚢胞	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (1.9)
急性呼吸不全	1 (0.2)
アレルギー性咳嗽	1 (0.2)
咳嗽	2 (0.5)
呼吸困難	1 (0.2)
鼻出血	1 (0.2)
口腔咽頭痛	2 (0.5)
肺塞栓症	1 (0.2)
呼吸障害	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	15 (3.6)
ざ瘡	3 (0.7)
脱毛症	1 (0.2)
皮膚炎	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)
アトピー性皮膚炎	1 (0.2)
接触皮膚炎	1 (0.2)
びまん性脱毛症	1 (0.2)
斑状出血	1 (0.2)
爪破損	1 (0.2)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)	
そう痒症	1 (0.2)
乾癬	1 (0.2)
発疹	1 (0.2)
紅斑性皮疹	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)
皮膚刺激	1 (0.2)
血管障害	6 (1.4)
高血圧	5 (1.2)
静脈瘤	1 (0.2)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.3　1.5.2.1_J

表 2.7.4.7-54. Subjects With Treatment-Emergent Severe Adverse Events by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term - Double Blind Period (up to Week 14) (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=209) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=211) n (%)
Any adverse event	8 (3.8)	7 (3.3)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.9)
リンパ球減少症	0	1 (0.5)
好中球減少症	0	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.5)	0
鼠径ヘルニア	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.5)
急性胆管炎	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	3 (1.4)	4 (1.9)
気管支炎	1 (0.5)	0
COVID-19	1 (0.5)	3 (1.4)
COVID-19肺炎	0	2 (0.9)
毛包炎	1 (0.5)	0
臨床検査	2 (1.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.0)	0
軸性脊椎関節炎	2 (1.0)	0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in Double-Blind Period.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3__1.3.5.1

表 2.7.4.7-55. Treatment-Emergent Severe Adverse Events Per 100 Patient-years (PYs) by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) (PYs=268.7) Events (E/100PYs)
Any adverse event	34 (12.7)
血液およびリンパ系障害	5 (1.9)
失血性貧血	1 (0.4)
リンパ球減少症	1 (0.4)
好中球減少症	3 (1.1)
眼障害	1 (0.4)
ぶどう膜炎	1 (0.4)
胃腸障害	2 (0.7)
上部消化管出血	1 (0.4)
食道静脈瘤	1 (0.4)
肝胆道系障害	2 (0.7)
急性胆管炎	1 (0.4)
胆石症	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	14 (5.2)
COVID-19	5 (1.9)
COVID-19肺炎	4 (1.5)
合併症を伴う虫垂炎	1 (0.4)
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.4)
腹膜炎	1 (0.4)
歯感染	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) (PYs=268.7) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
水痘	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)
多発性外傷	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)
変形性関節症	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.1)
リンパ増殖性障害	1 (0.4)
子宮平滑筋腫	2 (0.7)
腎および尿路障害	2 (0.7)
尿管結石症	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.7)
急性呼吸不全	1 (0.4)
肺塞栓症	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　1.3.5.2

表 2.7.4.7-56. Listing of Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

Subject Number	Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted]	AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG							
	PRE	-35 TO -1	35					
	DB	1 TO 103	103					
	OL	104 TO	146	249	R: POLYTRAUMA S:傷害、中毒および処置合併症 P:多発性外傷 L: Polytraumatism	E: 249 L: 1 DAY	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	T: Grade 5 S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: SUICIDAL INTENT A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.
Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3 2.5.4

表 2.7.4.7-57. Subjects With Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term - Double Blind Period (up to Week 14) (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=209) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=211) n (%)
Any adverse event	1 (0.5)	6 (2.8)
眼障害	0	1 (0.5)
ぶどう膜炎	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.5)
急性胆管炎	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	4 (1.9)
COVID-19	0	1 (0.5)
COVID-19肺炎	0	4 (1.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)	0
扁桃癌	1 (0.5)	0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in Double-Blind Period.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.1.1

表 2.7.4.7-58. Listing of Subjects With Treatment-Emergent Serious Adverse Events - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted]	AGE:6[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:7[redacted].[redacted] KG							
	PRE	-22 TO -1	22					
	DB	1 TO 83	14	14	R: SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF LEFT TONSIL S: 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） P: 扁桃癌 L: Squamous cell carcinoma of tonsil	E: 128 L: 115 DAYS	S: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: ULTRASOUND AND CT SCAN PENDING RESULTS: SQUAMOUS CELL CARCINOMA	T: Grade 2 S: YES, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION O: FORMER SMOKER A: NO REASONABLE POSSIBILITY
	FU	84 TO						

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.
Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG							
	PRE	-33 TO -1	33				
	DB	1 TO 100	100				
	OL	101 TO	106 206	R: BASAL CELL CARCINOMA IN THE RIGHT NASAL REGION S: 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） P: 基底細胞癌 L: Basal cell carcinoma	E: 229 L: 24 DAYS	S: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: FULL EXCISION	T: Grade 1 S: YES, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION O: POSSIBLE SUN EXPOSURE A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:ASIAN WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG							
	PRE	-29 TO -1	29				
	DB	1 TO 98	98				
	OL	99 TO	127 225	R: LEFT URETER STONE S: 腎および尿路障害 P: 尿管結石症 L: Ureteral calculus	E: 227 L: 3 DAYS	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: THE UROLOGIST ASSESSED THAT THE SUBJECT MAY HAVE TOO LITTLE WATER INTAKE. A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:10[redacted].[redacted] KG								
	PRE	-27 TO -1	27					
	DB	1 TO 99	50	50	R: COVID-19 INFECTION S: 感染症および寄生虫症 P: COVID-19 L: COVID-19	E: 82 L: 33 DAYS	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: NONE	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: UNKNOWN A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:10[redacted].[redacted] KG								
	DB	1 TO 99	50	50	R: COVID-19 BILATERAL BRONCHOPNEUMONIA S: 感染症および寄生虫症 P: COVID-19肺炎 L: COVID-19 pneumonia	E: 82 L: 33 DAYS	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: COVID-19 INFECTION A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:10[redacted].[redacted] KG							
	OL	100 TO 242	341	R: CHOLECYSTOLITHIASIS S: 肝胆道系障害 P: 胆石症 L: Cholecystolithiasis	E: 383 L: 43 DAYS	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: UNKNOWN A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:7[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:7[redacted].[redacted] KG								
	PRE	-30 TO -1	30					
	DB	1 TO 182	89	89	R: COVID-19 INFECTION PNEUMONIA S: 感染症および寄生虫症 P: COVID-19肺炎 L: COVID-19 pneumonia	E: 176 L: 88 DAYS	S: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 2 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: SARS-COV2 VIRUS CAUSED THIS EVENT A: NO REASONABLE POSSIBILITY
	OL	183 TO						

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:5[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:7[redacted].[redacted] KG							
	PRE	-34 TO -1	34				
	DB	1 TO 99	99				
	OL	100 TO	132 231	R: COVID 19 PNEUMONIA S: 感染症および寄生虫症 P: COVID-19肺炎 L: COVID-19 pneumonia	E: 241 L: 11 DAYS	S: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 2 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: COVID INFECTION A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:6[redacted].[redacted] KG								
	PRE	-30 TO -1	30					
	DB	1 TO 98	98					
	OL	99 TO	85	183	R: SYMPTOMATIC UTERINE FIBROIDS S: 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） P: 子宮平滑筋腫 L: Uterine fibroids		S: SEVERE R: REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: SURGICAL TREATMENT	T: Grade 4 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:4[redacted].[redacted] KG								
	PRE	-15 TO -1	15					
	DB	1 TO 97	65	65	R: RECURRENT LEFT EYE UVEITIS S: 眼障害 P: ぶどう膜炎 L: Uveitis	E: 79 L: 15 DAYS I: YES	S: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 2 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: WORSENING OF LEFT EYE CHRONIC UVEITIS A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:4[redacted].[redacted] KG							
	OL	98 TO 75	172	R: LEFT EYE IRIDOCYCLITIS S: 眼障害 P: 虹彩毛様体炎 L: Iridocyclitis	E: 189 L: 18 DAYS	S: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 2 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: THE PRESENCE OF CHRONIC UVEITIS A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG								
	PRE	-30 TO -1	30					
	DB	1 TO 96	96					
	OL	97 TO	26	122	R: COMPLICATED ACUTE PHLEGMONOUS APPENDICITIS S: 感染症および寄生虫症 P: 合併症を伴う虫垂炎 L: Complicated appendicitis	E: 132 L: 11 DAYS	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING O: UNKNOWN A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG							
	OL	97 TO 26	122	R: LOCAL PURULENT PERITONITIS S: 感染症および寄生虫症 P: 腹膜炎 L: Peritonitis	E: 132 L: 11 DAYS	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING O: UNKNOWN A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:10[redacted].[redacted] KG							
	PRE	-28 TO -1	28				
	DB	1 TO 97	97				
	OL	98 TO	114 211	R: ACUTE UVEITIS OCULUS DEXTER S: 眼障害 P: ぶどう膜炎 L: Acute uveitis		S: SEVERE R: REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: INPATIENT TREATMENT BY AN OPHTHALMOLOGIST O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:MALE RACE:ASIAN WEIGHT:7[redacted].[redacted] KG							
	PRE	-39 TO -1	39				
	DB	1 TO 94	94				
	OL	95 TO 369	463	R: HERPES ZOSTER DISSEMINATED S: 感染症および寄生虫症 P: 播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染 L: Herpes zoster disseminated		S: SEVERE R: REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION A: REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:5[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG							
	PRE	-29 TO -1	29				
	DB	1 TO 100	100				
	OL	101 TO	16 116	R: COVID-19 INFECTION S: 感染症および寄生虫症 P: COVID-19 L: COVID-19	E: 140 L: 25 DAYS	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: SPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY AND ECG (SEE SAE SUPPLEMENTAL PROCEDURES) O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: SARS-COV-2 A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:FEMALE RACE:ASIAN WEIGHT:4[redacted].[redacted] KG								
	PRE	-138 TO - 1	138					
	DB	1 TO 114	114					
	OL	115 TO	53	167	R: OTHER IATROGENIC IMMUNODE FICIENCY-ASSOCIATED LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER. S: 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） P: リンパ増殖性障害 L: Lymphoproliferative disorder	E: 342 L: 176 DAYS	S: SEVERE R: REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY DISCONTINUED	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION A: REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term / S: System Organ Class / P: MedDRA 24.0 Preferred Term / L: Lower Level Term	E: RX Day Ended / O: Ongoing at the End of Study? / L: Length / I: Intermittent?	S: Severity / R: Relationship to Study Treatment / A: Action Taken with Study Treatment / O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade / S: Serious AE? / O: Other Cause of Event / A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted])							
TRT: ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:5[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:6[redacted].[redacted] KG							
	PRE	-35 TO -1	35				
	DB	1 TO 97	97				
	OL	98 TO	180 277	R: BILATERAL COVID-19 PNEUMONIA S: 感染症および寄生虫症 P: COVID-19肺炎 L: COVID-19 pneumonia	E: 299 L: 23 DAYS	S: MILD R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 1 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: COLD A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term / S: System Organ Class / P: MedDRA 24.0 Preferred Term / L: Lower Level Term	E: RX Day Ended / O: Ongoing at the End of Study? / L: Length / I: Intermittent?	S: Severity / R: Relationship to Study Treatment / A: Action Taken with Study Treatment / O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade / S: Serious AE? / O: Other Cause of Event / A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:MALE RACE:ASIAN WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG							
	PRE	-28 TO -1	28				
	DB	1 TO 98	98				
	OL	99 TO	115 213	R: URETERAL CALCULI S: 腎および尿路障害 P: 尿管結石症 L: Ureteral calculus		S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: THAT SUBJECT'S UNDERLYING DISEASE WHICH IS NOT RELATED TO STUDY OR STUDY DRUG. A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG								
	PRE	-35 TO -1	35					
	DB	1 TO 156	95	95	R: COVID-19 PNEUMONIA S: 感染症および寄生虫症 P: COVID-19肺炎 L: COVID-19 pneumonia	E: 150 L: 56 DAYS	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 4 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING O: COVID-19 INFECTION A: NO REASONABLE POSSIBILITY
	OL	157 TO						

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term / S: System Organ Class / P: MedDRA 24.0 Preferred Term / L: Lower Level Term	E: RX Day Ended / O: Ongoing at the End of Study? / L: Length / I: Intermittent?	S: Severity / R: Relationship to Study Treatment / A: Action Taken with Study Treatment / O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade / S: Serious AE? / O: Other Cause of Event / A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted])							
TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:5[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:10[redacted].[redacted] KG							
	PRE	-28 TO -1	28				
	DB	1 TO 98	98				
	OL	99 TO	24	122 R: COVID-19 INFECTION S: 感染症および寄生虫症 P: COVID-19 L: COVID-19	E: 134 L: 13 DAYS I: YES	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: COVID PNEUMONIA BILATERAL A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG								
	PRE	-34 TO -1	34					
	DB	1 TO 100	100					
	OL	101 TO 392	292	392	R: ACUTE BLOOD LOSS ANEMIA S: 血液およびリンパ系障害 P: 失血性貧血 L: Acute blood loss anemia	E: 396 L: 5 DAYS	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: BLOOD TRANSFUSION O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING O: THE PI STATES THE FATTY LIVER LED TO CIRRHOSIS AND THEN TO THE SAE A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.
Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG							
	OL	101 TO 392	292 392	R: UPPER GASTROINTESTIONAL HEMORRHAGE S: 胃腸障害 P: 上部消化管出血 L: Upper gastrointestinal hemorrhage	E: 395 L: 4 DAYS	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING O: ESOPHAGEAL VARICIES. A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.
Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG								
	OL	101 TO 392	292	392	R: ESOPHAGEAL VARICES S: 胃腸障害 P: 食道静脈瘤 L: Esophageal varices	E: 395 L: 4 DAYS I: YES	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: ESOPHAGEAL BANDING	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING O: CAUSED FROM LIVER CIRRHOSIS A: NO REASONABLE POSSIBILITY
	FU	393 TO 472	80					

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.
Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: Placebo/ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:4[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG								
	PRE	-35 TO -1	35					
	DB	1 TO 103	103					
	OL	104 TO	146	249	R: POLYTRAUMA S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 多発性外傷 L: Polytraumatism	E: 249 L: 1 DAY	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	T: Grade 5 S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: SUICIDAL INTENT A: NO REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.
Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:3[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG								
	PRE	-31 TO -1	31					
	DB	1 TO 98	98					
	OL	99 TO 102	4					
	FU	103 TO	1	103	R: PULMONARY EMBOLISM S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: 肺塞栓症 L: Pulmonary embolism		S: SEVERE R: REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: HOSPITALIZATION	T: Grade 4 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING O: REASONABLE POSSIBILITY THAT SAE IS RELATED TO IP. A: REASONABLE POSSIBILITY

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted])								
TRT: ABT-494 15 mg QD								
[redacted] AGE:2[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:8[redacted].[redacted] KG								
	PRE	-27 TO -1	27					
	DB	1 TO 98	43	43	R: COVID-19 PNEUMONIA INFECTION S: 感染症および寄生虫症 P: COVID-19肺炎 L: COVID-19 pneumonia	E: 66 L: 24 DAYS	S: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 2 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: POSSIBLE DUE TO COVID-19. A: NO REASONABLE POSSIBILITY
	OL	99 TO						

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 24.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	S: Severity R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:9[redacted].[redacted] KG							
	PRE	-21 TO -1	21				
	DB	1 TO 98	98				
	OL	99 TO 223	16 114	R: COVID-19 PNEUMONIA INFECTION S: 感染症および寄生虫症 P: COVID-19肺炎 L: COVID-19 pneumonia	E: 133 L: 20 DAYS	S: MODERATE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CT O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY STARTED	T: Grade 2 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: COVID-19 INFECTION A: NO REASONABLE POSSIBILITY
	FU	224 TO					

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term / S: System Organ Class / P: MedDRA 24.0 Preferred Term / L: Lower Level Term	E: RX Day Ended / O: Ongoing at the End of Study? / L: Length / I: Intermittent?	S: Severity / R: Relationship to Study Treatment / A: Action Taken with Study Treatment / O: Other Actions Taken	T: Toxicity Grade / S: Serious AE? / O: Other Cause of Event / A: AbbVie Opinion of Causality
INV: [redacted] ([redacted])							
TRT: ABT-494 15 mg QD							
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:FEMALE RACE:ASIAN WEIGHT:6[redacted].[redacted] KG							
	PRE	-20 TO -1	20				
	DB	1 TO 98	42 42	R: ACUTE CHOLANGITIS S: 肝胆道系障害 P: 急性胆管炎 L: Cholangitis acute	E: 71 L: 30 DAYS	S: SEVERE R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: NONE	T: Grade 3 S: YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: GALLSTONE AND POLYPS A: NO REASONABLE POSSIBILITY
	OL	99 TO					

Note: PRE = Screening, DB = Double-blind treatment, OL = Open label treatment, FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.5.2

表 2.7.4.7-59. Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Withdrawal of Study Treatment by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term - Double Blind Period (up to Week 14) (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=209) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=211) n (%)
Any adverse event	3 (1.4)	0
胃腸障害	1 (0.5)	0
鼠径ヘルニア	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	0
関節痛	1 (0.5)	0
背部痛	1 (0.5)	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 (0.5)	0
扁桃癌	1 (0.5)	0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in Double-Blind Period.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.2.1

表 2.7.4.7-60. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Incidence Rate Per 100 Patient-years (PYs) - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n/PYs (n/100PYs)	Point Estimate (95% CI)[A]
Exposure-adjusted Incidence Rate		
Infection	102/219.3 (46.5)	46.5 (37.9,56.5)
Serious infection	13/262.1 (5.0)	5.0 (2.6,8.5)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0/268.7	
Possible malignancy	2/267.6 (0.7)	0.7 (0.1,2.7)
Malignancy	1/268.4 (0.4)	0.4 (0.0,2.1)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	1/268.4 (0.4)	0.4 (0.0,2.1)
Malignancy other than NMSC	0/268.7	
Lymphoma	1/268.0 (0.4)	0.4 (0.0,2.1)
Hepatic disorder	15/260.6 (5.8)	5.8 (3.2,9.5)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0/268.7	
Anemia	9/263.5 (3.4)	3.4 (1.6,6.5)
Neutropenia	11/261.8 (4.2)	4.2 (2.1,7.5)
Lymphopenia	1/267.6 (0.4)	0.4 (0.0,2.1)
Herpes zoster	11/262.8 (4.2)	4.2 (2.1,7.5)
Serious herpes zoster	1/268.7 (0.4)	0.4 (0.0,2.1)
Renal dysfunction	0/268.7	
Active tuberculosis	0/268.7	
Adjudicated MACE*	0/268.7	
Adjudicated venous thromboembolic events**	1/268.8 (0.4)	0.4 (0.0,2.1)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).
[A]: 95% CI are calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　1.1.2.3

表 2.7.4.7-61. Overview of Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Long Term (Safety Analysis Set, Overall Population) M19-944 Study1

	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n (%)
Subjects with any treatment-emergent	
Infection	102 (24.6)
Serious infection	13 (3.1)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0
Possible malignancy	2 (0.5)
Malignancy	1 (0.2)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	1 (0.2)
Malignancy other than NMSC	0
Lymphoma	1 (0.2)
Hepatic disorder	15 (3.6)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0
Anemia	9 (2.2)
Neutropenia	11 (2.7)
Lymphopenia	1 (0.2)
Herpes zoster	11 (2.7)
Serious herpes zoster	1 (0.2)
Renal dysfunction	0
Active tuberculosis	0
Adjudicated MACE*	0
Adjudicated venous thromboembolic events**	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.3　1.5.1.5 J

表 2.7.4.7-62. Treatment-Emergent Herpes Zoster Per 100 Patient-years (PYs) by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) (PYs=268.7) Events (E/100PYs)
Any adverse event	11 (4.1)
感染症および寄生虫症	11 (4.1)
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.4)
帯状疱疹	10 (3.7)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.8.1.2

表 2.7.4.7-63. Treatment-Emergent Possible Malignancy Per 100 Patient-years (PYs) by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) (PYs=268.7) Events (E/100PYs)
Any adverse event	2 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.7)
基底細胞癌	1 (0.4)
リンパ増殖性障害	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.2.1.2

表 2.7.4.7-64. Analysis of Mean Change From Baseline for Selected Hematology and Chemistry Values by Visit – Double Blind Period (up to week 14) (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
HEMOGLOBIN (G/L)								
Baseline								
Placebo	209		138.9					
Upadacitinib 15 mg QD	211		138.9					
Week 1								
Placebo	200	138.9	138.1	-0.8	6.25	-19.0	-1.0	17.0
Upadacitinib 15 mg QD	202	138.7	137.8	-0.9	6.71	-33.0	-1.0	13.0
Week 2								
Placebo	201	138.6	137.8	-0.8	6.25	-28.0	-1.0	15.0
Upadacitinib 15 mg QD	204	138.7	137.8	-1.0	6.81	-30.0	-1.0	16.0
Week 4								
Placebo	207	138.8	137.7	-1.1	6.98	-19.0	-1.0	21.0
Upadacitinib 15 mg QD	207	138.7	136.7	-2.1	7.09	-26.0	-2.0	22.0
Week 8								
Placebo	200	139.0	138.1	-0.9	9.68	-30.0	-2.0	64.0
Upadacitinib 15 mg QD	202	138.9	137.2	-1.7	8.91	-30.0	-2.0	38.0
Week 12								
Placebo	194	139.0	138.3	-0.7	7.85	-23.0	0.0	17.0
Upadacitinib 15 mg QD	200	139.0	137.5	-1.5	9.70	-42.0	-2.0	43.0
Week 14								
Placebo	197	138.6	136.8	-1.8	8.37	-39.0	-2.0	19.0
Upadacitinib 15 mg QD	197	139.1	137.0	-2.0	10.27	-45.0	-3.0	44.0

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Subjects randomized to placebo are switched to upadacitinib treatment at Week 14.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
PLATELETS (10^9/L)								
Baseline								
Placebo	209		293.6					
Upadacitinib 15 mg QD	211		299.7					
Week 1								
Placebo	199	294.8	297.1	2.2	34.86	-115.0	0.0	125.0
Upadacitinib 15 mg QD	199	299.2	308.8	9.7	42.57	-212.0	10.0	226.0
Week 2								
Placebo	200	293.6	298.5	4.8	39.64	-128.0	1.0	169.0
Upadacitinib 15 mg QD	203	300.4	302.6	2.2	47.83	-142.0	2.0	294.0
Week 4								
Placebo	207	293.8	300.1	6.4	42.36	-100.0	1.0	235.0
Upadacitinib 15 mg QD	207	300.2	265.5	-34.7	51.08	-187.0	-29.0	118.0
Week 8								
Placebo	197	294.0	296.7	2.6	45.46	-154.0	-1.0	227.0
Upadacitinib 15 mg QD	200	300.6	276.3	-24.3	58.20	-224.0	-15.0	153.0
Week 12								
Placebo	192	291.8	293.3	1.5	41.61	-122.0	1.0	123.0
Upadacitinib 15 mg QD	200	299.3	280.1	-19.3	65.18	-241.0	-10.5	285.0
Week 14								
Placebo	194	293.0	298.0	5.0	47.51	-117.0	3.5	189.0
Upadacitinib 15 mg QD	197	296.7	283.9	-12.8	65.63	-207.0	-8.0	204.0

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Subjects randomized to placebo are switched to upadacitinib treatment at Week 14.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Visit Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
LEUKOCYTES (10^9/L)								
Baseline								
Placebo	209		7.48					
Upadacitinib 15 mg QD	211		7.39					
Week 1								
Placebo	200	7.54	7.55	0.01	1.357	-3.63	0.01	6.14
Upadacitinib 15 mg QD	202	7.41	7.28	-0.13	1.632	-5.53	-0.30	6.83
Week 2								
Placebo	201	7.50	7.35	-0.14	1.555	-5.45	-0.13	4.63
Upadacitinib 15 mg QD	204	7.40	6.80	-0.60	1.554	-5.22	-0.46	4.20
Week 4								
Placebo	207	7.48	7.42	-0.06	1.666	-8.94	-0.05	4.96
Upadacitinib 15 mg QD	207	7.38	6.50	-0.87	1.601	-5.56	-0.70	4.84
Week 8								
Placebo	200	7.50	7.47	-0.03	1.556	-7.76	0.10	3.77
Upadacitinib 15 mg QD	201	7.41	6.75	-0.66	1.764	-5.45	-0.77	6.28
Week 12								
Placebo	194	7.48	7.38	-0.10	1.495	-6.97	-0.22	4.08
Upadacitinib 15 mg QD	200	7.41	6.68	-0.73	1.735	-5.89	-0.72	4.89
Week 14								
Placebo	197	7.50	7.32	-0.18	1.759	-8.14	-0.11	6.93
Upadacitinib 15 mg QD	197	7.36	6.71	-0.65	1.883	-5.88	-0.55	7.78

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Subjects randomized to placebo are switched to upadacitinib treatment at Week 14.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Visit Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
NEUTROPHILS (10^9/L)								
Baseline								
Placebo	209		4.966					
Upadacitinib 15 mg QD	211		4.810					
Week 1								
Placebo	200	5.007	4.940	-0.067	1.2231	-3.280	-0.085	5.560
Upadacitinib 15 mg QD	202	4.836	4.339	-0.497	1.4056	-5.090	-0.610	5.110
Week 2								
Placebo	201	4.992	4.853	-0.139	1.3818	-5.580	-0.130	4.180
Upadacitinib 15 mg QD	204	4.822	4.093	-0.730	1.4382	-4.690	-0.690	4.460
Week 4								
Placebo	207	4.964	4.882	-0.082	1.5091	-8.000	-0.120	4.820
Upadacitinib 15 mg QD	207	4.797	3.749	-1.048	1.4743	-6.170	-1.010	3.610
Week 8								
Placebo	200	4.988	4.868	-0.120	1.3661	-7.290	-0.060	3.940
Upadacitinib 15 mg QD	201	4.825	4.080	-0.745	1.6358	-5.930	-0.890	5.860
Week 12								
Placebo	194	4.979	4.806	-0.172	1.3607	-6.870	-0.160	4.200
Upadacitinib 15 mg QD	200	4.831	4.008	-0.823	1.5496	-5.460	-0.895	5.260
Week 14								
Placebo	197	4.975	4.804	-0.171	1.5629	-7.630	-0.050	4.990
Upadacitinib 15 mg QD	197	4.786	4.082	-0.705	1.7533	-5.370	-0.630	7.560

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Subjects randomized to placebo are switched to upadacitinib treatment at Week 14.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
LYMPHOCYTES (10^9/L)								
Baseline								
Placebo	209		1.867					
Upadacitinib 15 mg QD	211		1.910					
Week 1								
Placebo	200	1.881	1.943	0.062	0.3960	-1.330	0.070	3.140
Upadacitinib 15 mg QD	202	1.903	2.379	0.476	0.6316	-1.800	0.430	4.110
Week 2								
Placebo	201	1.858	1.852	-0.006	0.4143	-1.560	0.010	1.200
Upadacitinib 15 mg QD	204	1.907	2.170	0.263	0.4696	-1.230	0.260	1.960
Week 4								
Placebo	207	1.871	1.879	0.008	0.4376	-1.750	0.020	1.860
Upadacitinib 15 mg QD	207	1.913	2.220	0.307	0.6018	-1.490	0.270	2.940
Week 8								
Placebo	200	1.859	1.921	0.062	0.4861	-1.910	0.040	3.180
Upadacitinib 15 mg QD	201	1.913	2.130	0.217	0.6131	-1.550	0.180	2.910
Week 12								
Placebo	194	1.854	1.900	0.046	0.4936	-1.450	0.030	3.270
Upadacitinib 15 mg QD	199	1.920	2.119	0.199	0.6034	-1.380	0.200	2.960
Week 14								
Placebo	197	1.873	1.856	-0.018	0.4583	-2.340	-0.010	1.960
Upadacitinib 15 mg QD	197	1.906	2.067	0.161	0.5752	-1.360	0.130	2.100

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Subjects randomized to placebo are switched to upadacitinib treatment at Week 14.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Visit Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)								
Baseline								
Placebo	209		22.3					
Upadacitinib 15 mg QD	211		27.2					
Week 1								
Placebo	206	22.4	22.1	-0.3	8.36	-32.5	-1.0	73.0
Upadacitinib 15 mg QD	204	27.3	25.3	-2.0	36.26	-442.0	1.0	129.0
Week 2								
Placebo	202	22.5	22.7	0.2	14.30	-103.0	0.0	104.0
Upadacitinib 15 mg QD	205	27.5	25.1	-2.4	51.35	-564.0	2.0	134.0
Week 4								
Placebo	208	22.3	23.8	1.5	34.78	-138.0	-1.0	463.0
Upadacitinib 15 mg QD	207	27.2	25.6	-1.6	56.94	-676.0	3.0	43.0
Week 8								
Placebo	201	22.5	21.9	-0.7	14.39	-134.0	-1.0	94.0
Upadacitinib 15 mg QD	206	27.4	28.0	0.6	60.07	-692.0	4.0	125.0
Week 12								
Placebo	198	22.7	21.9	-0.7	12.50	-127.0	0.0	47.0
Upadacitinib 15 mg QD	206	27.5	28.2	0.6	59.87	-688.0	4.0	120.0
Week 14								
Placebo	202	22.3	21.1	-1.2	13.04	-142.0	0.0	47.0
Upadacitinib 15 mg QD	205	27.3	27.9	0.6	61.88	-702.0	3.0	155.0

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Subjects randomized to placebo are switched to upadacitinib treatment at Week 14.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Visit Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)								
Baseline								
Placebo	209		20.9					
Upadacitinib 15 mg QD	211		22.5					
Week 1								
Placebo	203	21.0	20.5	-0.5	5.73	-38.5	0.0	34.0
Upadacitinib 15 mg QD	203	22.3	23.4	1.1	13.27	-131.0	2.0	55.0
Week 2								
Placebo	203	20.9	21.6	0.7	11.14	-69.0	0.0	105.0
Upadacitinib 15 mg QD	206	22.5	24.2	1.7	25.89	-261.0	2.5	199.0
Week 4								
Placebo	208	20.8	21.4	0.5	17.56	-74.0	-1.0	225.0
Upadacitinib 15 mg QD	207	22.4	23.3	0.9	22.75	-278.0	3.0	39.0
Week 8								
Placebo	200	20.9	21.7	0.8	18.98	-73.0	-1.0	239.0
Upadacitinib 15 mg QD	205	22.6	25.0	2.3	24.84	-272.0	3.0	136.0
Week 12								
Placebo	198	21.1	21.1	0.0	10.34	-69.0	-1.0	79.0
Upadacitinib 15 mg QD	204	22.6	25.1	2.5	25.71	-273.0	3.0	110.0
Week 14								
Placebo	202	21.0	20.2	-0.8	8.23	-76.0	-1.0	35.0
Upadacitinib 15 mg QD	206	22.5	25.2	2.7	25.70	-278.0	3.0	126.6

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Subjects randomized to placebo are switched to upadacitinib treatment at Week 14.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Visit Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
BILIRUBIN (UMOL/L)								
Baseline								
Placebo	209		7.5					
Upadacitinib 15 mg QD	211		7.3					
Week 1								
Placebo	206	7.4	7.4	-0.0	2.60	-8.0	0.0	13.0
Upadacitinib 15 mg QD	205	7.3	7.8	0.5	3.12	-9.0	0.0	15.0
Week 2								
Placebo	203	7.5	7.6	0.0	3.66	-13.0	0.0	20.0
Upadacitinib 15 mg QD	207	7.3	8.2	0.9	3.27	-7.0	1.0	13.0
Week 4								
Placebo	208	7.5	7.4	-0.0	2.80	-12.0	0.0	9.0
Upadacitinib 15 mg QD	207	7.3	8.5	1.2	3.52	-7.0	1.0	20.0
Week 8								
Placebo	201	7.5	7.4	-0.1	2.94	-11.0	0.0	8.0
Upadacitinib 15 mg QD	206	7.3	8.6	1.3	3.46	-7.0	1.0	15.0
Week 12								
Placebo	198	7.5	7.3	-0.2	3.32	-10.0	0.0	15.0
Upadacitinib 15 mg QD	207	7.3	8.7	1.4	3.63	-9.0	1.0	23.0
Week 14								
Placebo	204	7.5	7.6	0.1	3.22	-9.0	0.0	11.3
Upadacitinib 15 mg QD	206	7.3	8.7	1.4	3.81	-7.0	1.0	18.0

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Subjects randomized to placebo are switched to upadacitinib treatment at Week 14.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Visit Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
CREATININE (UMOL/L)								
Baseline								
Placebo	209		73.6					
Upadacitinib 15 mg QD	211		74.5					
Week 1								
Placebo	206	73.6	74.6	1.0	7.71	-20.0	0.0	29.0
Upadacitinib 15 mg QD	205	74.3	77.3	3.0	6.52	-19.0	3.0	22.0
Week 2								
Placebo	203	73.4	74.3	0.9	12.46	-21.0	0.0	141.0
Upadacitinib 15 mg QD	207	74.5	77.8	3.3	7.87	-22.0	2.0	52.0
Week 4								
Placebo	208	73.6	73.5	-0.1	7.50	-26.0	0.0	27.0
Upadacitinib 15 mg QD	207	74.6	77.0	2.4	11.56	-126.0	4.0	26.5
Week 8								
Placebo	201	73.9	75.1	1.2	19.12	-27.0	0.0	245.0
Upadacitinib 15 mg QD	206	74.4	78.4	4.0	7.90	-22.0	4.0	38.0
Week 12								
Placebo	197	73.8	73.6	-0.2	7.79	-26.0	0.0	37.0
Upadacitinib 15 mg QD	206	74.6	78.8	4.2	8.27	-18.0	4.0	38.0
Week 14								
Placebo	204	73.5	72.8	-0.8	7.83	-19.0	0.0	26.5
Upadacitinib 15 mg QD	206	74.6	77.6	3.0	13.17	-134.0	3.0	52.0

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Subjects randomized to placebo are switched to upadacitinib treatment at Week 14.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Visit Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
CHOLESTEROL (MMOL/L)								
Baseline								
Placebo	209		4.975					
Upadacitinib 15 mg QD	211		4.962					
Week 1								
Placebo	206	4.979	4.928	-0.050	0.5013	-3.230	-0.070	1.390
Upadacitinib 15 mg QD	204	4.986	5.292	0.306	0.4908	-1.370	0.315	2.450
Week 2								
Placebo	201	4.975	4.879	-0.096	0.5413	-1.370	-0.090	2.840
Upadacitinib 15 mg QD	207	4.968	5.312	0.344	0.5991	-2.070	0.310	2.420
Week 4								
Placebo	209	4.975	4.908	-0.067	0.5491	-1.690	-0.040	1.500
Upadacitinib 15 mg QD	205	4.950	5.409	0.458	0.6424	-0.940	0.414	3.590
Week 8								
Placebo	201	4.982	4.898	-0.084	0.5350	-2.010	-0.080	1.733
Upadacitinib 15 mg QD	206	4.980	5.472	0.492	0.7264	-2.150	0.465	3.370
Week 12								
Placebo	198	5.008	4.927	-0.081	0.6481	-2.650	-0.050	1.760
Upadacitinib 15 mg QD	207	4.978	5.477	0.499	0.7169	-2.470	0.520	3.370
Week 14								
Placebo	204	4.989	4.934	-0.055	0.6121	-2.220	-0.051	1.460
Upadacitinib 15 mg QD	206	4.969	5.480	0.511	0.7069	-0.780	0.468	3.170

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Subjects randomized to placebo are switched to upadacitinib treatment at Week 14.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
HDL CHOLESTEROL (MMOL/L)								
Baseline								
Placebo	209		1.328					
Upadacitinib 15 mg QD	211		1.303					
Week 1								
Placebo	205	1.326	1.318	-0.008	0.1470	-0.490	-0.020	0.710
Upadacitinib 15 mg QD	204	1.310	1.405	0.095	0.1734	-0.590	0.080	1.020
Week 2								
Placebo	201	1.331	1.302	-0.029	0.1648	-0.640	-0.030	0.520
Upadacitinib 15 mg QD	207	1.301	1.468	0.167	0.2165	-0.490	0.170	1.620
Week 4								
Placebo	208	1.328	1.307	-0.021	0.1840	-0.630	-0.040	0.720
Upadacitinib 15 mg QD	205	1.302	1.507	0.205	0.2326	-0.480	0.200	1.620
Week 8								
Placebo	201	1.321	1.298	-0.023	0.1862	-0.830	-0.010	0.490
Upadacitinib 15 mg QD	205	1.306	1.521	0.215	0.2812	-0.360	0.180	1.850
Week 12								
Placebo	198	1.324	1.298	-0.026	0.1783	-0.620	-0.026	0.570
Upadacitinib 15 mg QD	207	1.304	1.485	0.181	0.2644	-1.130	0.160	1.540
Week 14								
Placebo	203	1.330	1.308	-0.022	0.1966	-0.840	0.000	0.560
Upadacitinib 15 mg QD	206	1.309	1.507	0.197	0.2793	-0.780	0.195	1.730

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Subjects randomized to placebo are switched to upadacitinib treatment at Week 14.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
LDL CHOLESTEROL (MMOL/L)								
Baseline								
Placebo	209		3.040					
Upadacitinib 15 mg QD	211		3.060					
Week 1								
Placebo	204	3.031	3.013	-0.019	0.4293	-2.530	-0.026	1.550
Upadacitinib 15 mg QD	201	3.086	3.277	0.192	0.4501	-1.230	0.233	2.040
Week 2								
Placebo	199	3.037	2.993	-0.044	0.4744	-1.460	-0.050	2.280
Upadacitinib 15 mg QD	203	3.072	3.237	0.165	0.5270	-1.400	0.130	1.920
Week 4								
Placebo	206	3.031	3.016	-0.015	0.4694	-1.530	-0.023	2.030
Upadacitinib 15 mg QD	202	3.049	3.257	0.208	0.5461	-1.220	0.140	2.010
Week 8								
Placebo	198	3.062	3.016	-0.046	0.4939	-1.690	-0.060	1.590
Upadacitinib 15 mg QD	200	3.067	3.307	0.240	0.6351	-1.860	0.215	3.230
Week 12								
Placebo	195	3.067	3.039	-0.028	0.5721	-2.360	-0.040	1.580
Upadacitinib 15 mg QD	203	3.062	3.307	0.244	0.5734	-1.530	0.230	1.960
Week 14								
Placebo	202	3.063	3.044	-0.020	0.5544	-2.430	0.023	1.670
Upadacitinib 15 mg QD	201	3.050	3.305	0.254	0.5857	-1.138	0.220	2.240

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Subjects randomized to placebo are switched to upadacitinib treatment at Week 14.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) / Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
LDL/HDL CHOLESTEROL (RATIO) (MMOL/L)								
Baseline								
Placebo	209		2.470					
Upadacitinib 15 mg QD	211		2.538					
Week 1								
Placebo	204	2.457	2.451	-0.005	0.3547	-1.614	0.017	0.925
Upadacitinib 15 mg QD	201	2.543	2.504	-0.039	0.4201	-2.279	-0.036	1.400
Week 2								
Placebo	199	2.460	2.478	0.018	0.4052	-1.387	0.027	1.277
Upadacitinib 15 mg QD	203	2.540	2.366	-0.174	0.5234	-2.963	-0.129	2.262
Week 4								
Placebo	206	2.462	2.485	0.023	0.4475	-1.390	-0.002	1.891
Upadacitinib 15 mg QD	202	2.534	2.319	-0.215	0.5617	-2.732	-0.167	1.567
Week 8								
Placebo	198	2.493	2.480	-0.013	0.4557	-1.839	-0.011	1.674
Upadacitinib 15 mg QD	200	2.527	2.333	-0.194	0.5881	-2.736	-0.159	2.807
Week 12								
Placebo	195	2.501	2.501	0.000	0.5093	-2.086	0.035	2.506
Upadacitinib 15 mg QD	203	2.529	2.392	-0.137	0.5613	-2.674	-0.100	2.144
Week 14								
Placebo	202	2.496	2.507	0.011	0.5266	-2.771	-0.001	1.588
Upadacitinib 15 mg QD	201	2.495	2.348	-0.148	0.5408	-2.778	-0.117	1.494

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Subjects randomized to placebo are switched to upadacitinib treatment at Week 14.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　4.1.2

表 2.7.4.7-65. Summary of Proportion for Subjects Meeting Criteria for Potentially Clinically Significant Laboratory Values - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=414) n/N_OBS (%)
HEMOGLOBIN (G/L)	
GRADE 3 (<80)	1/394 (0.3)
PLATELETS (10^9/L)	
GRADE 3 (25-<50)	0/394
GRADE 4 (<25)	0/394
LEUKOCYTES (10^9/L)	
GRADE 3 (1.0-<2.0)	0/394
GRADE 4 (<1.0)	0/394
NEUTROPHILS (10^9/L)	
GRADE 3 (0.5-<1.0)	6/394 (1.5)
GRADE 4 (<0.5)	0/394
LYMPHOCYTES (10^9/L)	
GRADE 3 (0.2-<0.5)	2/394 (0.5)
GRADE 4 (<0.2)	0/394
ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	3/394 (0.8)
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/394

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=414) n/N_OBS (%)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	5/394 (1.3)
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/394
ALKALINE PHOSPHATASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/394
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/394
BILIRUBIN (UMOL/L)	
GRADE 3 (>3.0-10.0 xULN)	2/394 (0.5)
GRADE 4 (>10.0 xULN)	0/394
CREATININE (UMOL/L)	
GRADE 3 (>3.0-6.0 xULN OR >3.0 xBASELINE)	1/394 (0.3)
GRADE 4 (>6.0 xULN)	0/394
CALCIUM(Hyper) (MMOL/L)	
GRADE 3 (>3.1-3.4)	0/394
GRADE 4 (>3.4)	0/394
CALCIUM(Hypo) (MMOL/L)	
GRADE 3 (1.5-<1.75)	0/394
GRADE 4 (<1.5)	0/394

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=414) n/N_OBS (%)
SODIUM(Hyper) (MMOL/L)	
GRADE 3 (>155-160)	0/394
GRADE 4 (>160)	0/394
SODIUM(Hypo) (MMOL/L)	
GRADE 3 (120-<130)	0/394
GRADE 4 (<120)	0/394
POTASSIUM(Hyper) (MMOL/L)	
GRADE 3 (>6.0-7.0)	1/394 (0.3)
GRADE 4 (>7.0)	0/394
POTASSIUM(Hypo) (MMOL/L)	
GRADE 3 (2.5-<3.0)	0/394
GRADE 4 (<2.5)	0/394
GLUCOSE(Hyper) (MMOL/L)	
GRADE 3 (>13.9-27.8)	0/381
GRADE 4 (>27.8)	0/381
GLUCOSE(Hypo) (MMOL/L)	
GRADE 3 (1.7-<2.2)	0/394
GRADE 4 (<1.7)	0/394

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=414) n/N_OBS (%)
ALBUMIN (G/L)	
GRADE 3 (<20)	0/394
CHOLESTEROL (MMOL/L)	
GRADE 3 (>10.34-12.92)	2/394 (0.5)
GRADE 4 (>12.92)	0/394
TRIGLYCERIDES (MMOL/L)	
GRADE 3 (>5.7-11.4)	13/394 (3.3)
GRADE 4 (>11.4)	0/394
PHOSPHATE (MMOL/L)	
GRADE 3 (0.3-<0.6)	1/394 (0.3)
GRADE 4 (<0.3)	0/394

Note: The denominator N OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　4.3.1.2

表 2.7.4.7-66. Summary of Proportion for Subjects Meeting Criteria for Potentially Clinically Significant Laboratory Values- Double Blind Period (up to week 14) (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=209) n/N_OBS (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=211) n/N_OBS (%)
HEMOGLOBIN (G/L)		
GRADE 3 (<80)	0/209	0/211
PLATELETS (10^9/L)		
GRADE 3 (25-<50)	0/209	0/211
GRADE 4 (<25)	0/209	0/211
LEUKOCYTES (10^9/L)		
GRADE 3 (1.0-<2.0)	0/209	0/211
GRADE 4 (<1.0)	0/209	0/211
NEUTROPHILS (10^9/L)		
GRADE 3 (0.5-<1.0)	1/209 (0.5)	4/211 (1.9)
GRADE 4 (<0.5)	0/209	0/211
LYMPHOCYTES (10^9/L)		
GRADE 3 (0.2-<0.5)	0/209	1/211 (0.5)
GRADE 4 (<0.2)	0/209	0/211
ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	1/209 (0.5)	1/211 (0.5)
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/209	0/211

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=209) n/N_OBS (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=211) n/N_OBS (%)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	2/209 (1.0)	2/211 (0.9)
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/209	0/211
ALKALINE PHOSPHATASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/209	0/211
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/209	0/211
BILIRUBIN (UMOL/L)		
GRADE 3 (>3.0-10.0 xULN)	0/209	1/211 (0.5)
GRADE 4 (>10.0 xULN)	0/209	0/211
CREATININE (UMOL/L)		
GRADE 3 (>3.0-6.0 xULN OR >3.0 xBASELINE)	2/209 (1.0)	0/211
GRADE 4 (>6.0 xULN)	0/209	0/211
CALCIUM(Hyper) (MMOL/L)		
GRADE 3 (>3.1-3.4)	0/209	0/211
GRADE 4 (>3.4)	0/209	0/211
CALCIUM(Hypo) (MMOL/L)		
GRADE 3 (1.5-<1.75)	0/209	0/211
GRADE 4 (<1.5)	0/209	0/211

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=209) n/N_OBS (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=211) n/N_OBS (%)
SODIUM(Hyper) (MMOL/L)		
GRADE 3 (>155-160)	0/209	0/211
GRADE 4 (>160)	0/209	0/211
SODIUM(Hypo) (MMOL/L)		
GRADE 3 (120-<130)	0/209	0/211
GRADE 4 (<120)	0/209	0/211
POTASSIUM(Hyper) (MMOL/L)		
GRADE 3 (>6.0-7.0)	0/209	1/211 (0.5)
GRADE 4 (>7.0)	0/209	0/211
POTASSIUM(Hypo) (MMOL/L)		
GRADE 3 (2.5-<3.0)	0/209	0/211
GRADE 4 (<2.5)	0/209	0/211
GLUCOSE(Hyper) (MMOL/L)		
GRADE 3 (>13.9-27.8)	0/200	0/197
GRADE 4 (>27.8)	0/200	0/197
GLUCOSE(Hypo) (MMOL/L)		
GRADE 3 (1.7-<2.2)	0/209	0/211
GRADE 4 (<1.7)	0/209	0/211

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=209) n/N_OBS (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=211) n/N_OBS (%)
ALBUMIN (G/L)		
GRADE 3 (<20)	0/209	0/211
CHOLESTEROL (MMOL/L)		
GRADE 3 (>10.34-12.92)	0/209	1/211 (0.5)
GRADE 4 (>12.92)	0/209	0/211
TRIGLYCERIDES (MMOL/L)		
GRADE 3 (>5.7-11.4)	3/209 (1.4)	6/211 (2.8)
GRADE 4 (>11.4)	0/209	0/211
PHOSPHATE (MMOL/L)		
GRADE 3 (0.3-<0.6)	2/209 (1.0)	0/211
GRADE 4 (<0.3)	0/209	0/211

Note: The denominator N OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　4.3.1.1

表 2.7.4.7-67. Treatment-Emergent Anemia Per 100 Patient-years (PYs) by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) (PYs=268.7) Events (E/100PYs)
Any adverse event	10 (3.7)
血液およびリンパ系障害	7 (2.6)
貧血	5 (1.9)
失血性貧血	1 (0.4)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)
胃腸障害	1 (0.4)
裂肛出血	1 (0.4)
臨床検査	2 (0.7)
ヘモグロビン減少	2 (0.7)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3　2.4.5.1.2

表 2.7.4.7-68. Summary of Proportion for Subjects Meeting Criteria for Potentially Clinically Significant Vital Signs- Double Blind Period (up to week 14) (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

Variable (unit) Criteria	Placebo (N=209) n/N_OBS (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=211) n/N_OBS (%)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)		
VALUE <= 90 MMHG AND DECREASE >= 20 MMHG FROM BASELINE	4/209 (1.9)	1/211 (0.5)
VALUE >= 160 MMHG AND INCREASE >= 20 MMHG FROM BASELINE	4/209 (1.9)	2/211 (0.9)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)		
VALUE <= 50 MMHG AND DECREASE >= 10 MMHG FROM BASELINE	1/209 (0.5)	1/211 (0.5)
VALUE >= 100 MMHG AND INCREASE >= 10 MMHG FROM BASELINE	4/209 (1.9)	2/211 (0.9)
WEIGHT (KG)		
> 7% DECREASE FROM BASELINE	9/209 (4.3)	5/211 (2.4)
> 7% INCREASE FROM BASELINE	2/209 (1.0)	8/211 (3.8)

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3__4.4.2.1

表 2.7.4.7-69. Summary of Proportion for Subjects Meeting Criteria for Potentially Clinically Significant Vital Signs - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

Variable (unit) Criteria	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) n/N_OBS (%)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)	
VALUE <= 90 MMHG AND DECREASE >= 20 MMHG FROM BASELINE	2/394 (0.5)
VALUE >= 160 MMHG AND INCREASE >= 20 MMHG FROM BASELINE	6/394 (1.5)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)	
VALUE <= 50 MMHG AND DECREASE >= 10 MMHG FROM BASELINE	3/394 (0.8)
VALUE >= 100 MMHG AND INCREASE >= 10 MMHG FROM BASELINE	4/394 (1.0)
WEIGHT (KG)	
> 7% DECREASE FROM BASELINE	15/394 (3.8)
> 7% INCREASE FROM BASELINE	44/394 (11.2)

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3__4.4.2.2

表 2.7.4.7-70. Extent of Exposure - Double Blind Period (up to Week 14) (Safety Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study1

	Placebo (N=6)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6)	Total (N=12)
Duration (Days)			
n	6	6	12
Mean (SD)	97.0 (2.45)	96.2 (2.71)	96.6 (2.50)
Median	98.0	97.0	98.0
Min, Max	94, 100	91, 98	91, 100
Duration Interval - n (%)			
>= 2 weeks	6 (100)	6 (100)	12 (100)
>= 1 month	6 (100)	6 (100)	12 (100)
>= 3 months	6 (100)	6 (100)	12 (100)

Note: Exposure = date of last dose of study drug in double blind period - date of first dose of study drug in double blind period + 1.
1 month = 30 days, 3 months = 90 days.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.1 8.1 J

表 2.7.4.7-71. Extent of Exposure - Long Term (up to Week 104) (Safety Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study1

	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=12)
Duration (Days)	
n	12
Mean (SD)	243.6 (166.01)
Median	166.0
Min, Max	8, 455
Duration Interval - n (%)	
>= 2 weeks	11 (91.7)
>= 1 month	11 (91.7)
>= 3 months	11 (91.7)
>= 6 months	6 (50.0)
>= 9 months	5 (41.7)
>= 12 months	5 (41.7)
>= 18 months	0
>= 2 years	0

Note: Exposure = date of last dose of upadacitinib - date of first dose of upadacitinib + 1.
1 month = 30 days, 3 months = 90 days, 6 months = 180 days, 9 months = 270 days, 12 months = 360 days,
18 months = 540 days, 2 years = 720 days.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.1 8.2 J

表 2.7.4.7-72. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events Incidence Rate Per 100 Patient-years (PYs) - Long Term (Safety Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study1

	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=12) n/PYs (n/100PYs)	Point Estimate (95% CI)[A]
Exposure-adjusted Incidence Rate		
Adverse event (AE)	7/1.9 (369.5)	369.5 (148.5,761.3)
AE with reasonable possibility of being related to study treatment$	3/5.7 (52.8)	52.8 (10.9,154.3)
Severe AE	2/7.0 (28.6)	28.6 (3.5,103.3)
Serious AE	2/7.2 (27.7)	27.7 (3.4,100.2)
AE leading to withdrawal of study treatment	0/8.0	
AE leading to death	0/8.0	
COVID-19 related AE	0/8.0	

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
$ As assessed by investigator.
[A]: 95% CI are calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.3 1.1.1.3 J

表 2.7.4.7-73. Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events by Decreasing Frequency in Upadacitinib 15 mg QD Group by Preferred Term - Double Blind Period (up to Week 14) (Safety Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 Preferred Term	Placebo (N=6) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n (%)
Any adverse event	2 (33.3)	4 (66.7)
頭痛	0	2 (33.3)
帯状疱疹	0	2 (33.3)
腹部膨満	0	1 (16.7)
味覚消失	0	1 (16.7)
肝酵素上昇	0	1 (16.7)
リンパ球減少症	0	1 (16.7)
白癬感染	0	1 (16.7)
貧血	1 (16.7)	0
皮膚乾燥	1 (16.7)	0
上咽頭炎	1 (16.7)	0
体重減少	1 (16.7)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in Double-Blind Period.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.3　1.2.2.1_J

表 2.7.4.7-74. Treatment-Emergent Adverse Events Per 100 Patient-years (PYs) by Decreasing Rate in Upadacitinib 15 mg QD Group by Preferred Term - Long Term (Safety Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=12) (PYs=8.0) Events (E/100PYs)
Any adverse event	29 (362.4)
リンパ球減少症	3 (37.5)
便秘	2 (25.0)
膀胱炎	2 (25.0)
頭痛	2 (25.0)
帯状疱疹	2 (25.0)
注射部位疼痛	2 (25.0)
腹部膨満	1 (12.5)
味覚消失	1 (12.5)
挫傷	1 (12.5)
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (12.5)
脂質異常症	1 (12.5)
胃腸炎	1 (12.5)
歯肉炎	1 (12.5)
肝酵素上昇	1 (12.5)
リンパ増殖性障害	1 (12.5)
上咽頭炎	1 (12.5)
神経圧迫	1 (12.5)
爪囲炎	1 (12.5)
紅斑性皮疹	1 (12.5)
脂漏性皮膚炎	1 (12.5)
白癬感染	1 (12.5)
有毒性刺傷	1 (12.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.3 1.2.2.2 J

表 2.7.4.7-75. Treatment-Emergent Serious Adverse Events Per 100 Patient-years (PYs) by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term - Long Term (Safety Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=12) (PYs=8.0) Events (E/100PYs)
Any adverse event	2 (25.0)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (12.5)
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）	1 (12.5)
リンパ増殖性障害	1 (12.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.3　2.1.2_J

表 2.7.4.7-76. Overview of Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Double Blind Period (up to week 14) (Safety Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study1

	Placebo (N=6) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n (%)	Upadacitinib - Placebo (95% CI)[A]
Subjects with any treatment-emergent			
Infection	1 (16.7)	2 (33.3)	16.7 (-31.4,64.7)
Serious infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Possible malignancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Malignancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Malignancy other than NMSC	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Lymphoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Hepatic disorder	0 (0.0)	1 (16.7)	16.7 (-13.2,46.5)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Anemia	1 (16.7)	0 (0.0)	-16.7 (-46.5,13.2)
Neutropenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Lymphopenia	0 (0.0)	1 (16.7)	16.7 (-13.2,46.5)
Herpes zoster	0 (0.0)	2 (33.3)	33.3 (-4.4,71.1)
Serious herpes zoster	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Renal dysfunction	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Active tuberculosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Adjudicated MACE*	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Adjudicated venous thromboembolic events**	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in Double-Blind Period.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).
[A]: The point estimate and 95% CI are calculated based on the normal approximation and separate group variance.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.3__1.1.2.1_J

表 2.7.4.7-77. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Per 100 Patient-years (PYs) - Long Term (Safety Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study1

	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=12) (PYs=8.0) Events (E/100PYs)	Point Estimate (95% CI)[A]
Exposure-adjusted Event Rate		
Infection	10 (125.0)	125.0 (59.9,229.8)
Serious infection	1 (12.5)	12.5 (0.3,69.6)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	
Possible malignancy	1 (12.5)	12.5 (0.3,69.6)
Malignancy	0	
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	
Malignancy other than NMSC	0	
Lymphoma	0	
Hepatic disorder	1 (12.5)	12.5 (0.3,69.6)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	
Anemia	0	
Neutropenia	0	
Lymphopenia	3 (37.5)	37.5 (7.7,109.6)
Herpes zoster	3 (37.5)	37.5 (7.7,109.6)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).
E/100PYs = Events per 100 patient-years.
[A]: 95% CI are calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).

Program Source Code: [redacted]

	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=12) (PYs=8.0) Events (E/100PYs)	Point Estimate (95% CI)[A]
Serious herpes zoster	1 (12.5)	12.5 (0.3,69.6)
Renal dysfunction	0	
Active tuberculosis	0	
Adjudicated MACE*	0	
Adjudicated venous thromboembolic events**	0	

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).
E/100PYs = Events per 100 patient-years.
[A]: 95% CI are calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.3　1.1.2.2 J

表 2.7.4.7-78. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Double Blind Period (up to week 14) (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	Placebo (N=209) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=211) n (%)	Upadacitinib - Placebo (95% CI)[A]
Subjects with any treatment-emergent			
Infection	27 (12.9)	31 (14.7)	1.8 (-4.8,8.4)
Serious infection	0 (0.0)	5 (2.4)	2.4 (0.3,4.4)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Possible malignancy	1 (0.5)	0 (0.0)	-0.5 (-1.4,0.5)
Malignancy	1 (0.5)	0 (0.0)	-0.5 (-1.4,0.5)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Malignancy other than NMSC	1 (0.5)	0 (0.0)	-0.5 (-1.4,0.5)
Lymphoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Hepatic disorder	2 (1.0)	6 (2.8)	1.9 (-0.7,4.5)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Anemia	1 (0.5)	3 (1.4)	0.9 (-0.9,2.8)
Neutropenia	2 (1.0)	6 (2.8)	1.9 (-0.7,4.5)
Lymphopenia	2 (1.0)	1 (0.5)	-0.5 (-2.1,1.1)
Herpes zoster	0 (0.0)	2 (0.9)	0.9 (-0.4,2.3)
Serious herpes zoster	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Renal dysfunction	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Active tuberculosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Adjudicated MACE*	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Adjudicated venous thromboembolic events**	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have dad.
Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in Double-Blind Period.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).
[A]: The point estimate and 95% CI are calculated based on the normal approximation and separate group variance.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR Table 14.3__1.1.2.1

表 2.7.4.7-79. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Per 100 Patient-years (PYs) - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=414) (PYs=268.7) Events (E/100PYs)	Point Estimate (95% CI)[A]
Exposure-adjusted Event Rate		
Infection	149 (55.4)	55.4 (46.9,65.1)
Serious infection	16 (6.0)	6.0 (3.4,9.7)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	
Possible malignancy	2 (0.7)	0.7 (0.1,2.7)
Malignancy	1 (0.4)	0.4 (0.0,2.1)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	1 (0.4)	0.4 (0.0,2.1)
Malignancy other than NMSC	0	
Lymphoma	1 (0.4)	0.4 (0.0,2.1)
Hepatic disorder	30 (11.2)	11.2 (7.5,15.9)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	
Anemia	10 (3.7)	3.7 (1.8,6.8)
Neutropenia	16 (6.0)	6.0 (3.4,9.7)
Lymphopenia	3 (1.1)	1.1 (0.2,3.3)
Herpes zoster	11 (4.1)	4.1 (2.0,7.3)
Serious herpes zoster	1 (0.4)	0.4 (0.0,2.1)
Renal dysfunction	0	
Active tuberculosis	0	
Adjudicated MACE*	0	
Adjudicated venous thromboembolic events**	1 (0.4)	0.4 (0.0,2.1)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).
E/100PYs = Events per 100 patient-years.
[A]: 95% CI are calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験中間 CSR 14.3__1.1.2.2

表 2.7.4.7-80. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Incidence Rate Per 100 Patient-years (PYs) - Long Term (Safety Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study1

	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=12) n/PYs (n/100PYs)	Point Estimate (95% CI)[A]
Exposure-adjusted Incidence Rate		
Infection	5/4.4 (112.6)	112.6 (36.6,262.8)
Serious infection	1/8.0 (12.5)	12.5 (0.3,69.8)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0/8.0	
Possible malignancy	1/7.2 (13.8)	13.8 (0.4,77.1)
Malignancy	0/8.0	
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/8.0	
Malignancy other than NMSC	0/8.0	
Lymphoma	0/8.0	
Hepatic disorder	1/7.0 (14.2)	14.2 (0.4,79.3)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0/8.0	
Anemia	0/8.0	
Neutropenia	0/8.0	
Lymphopenia	1/6.8 (14.6)	14.6 (0.4,81.4)
Herpes zoster	3/5.9 (51.2)	51.2 (10.6,149.7)
Serious herpes zoster	1/8.0 (12.5)	12.5 (0.3,69.8)
Renal dysfunction	0/8.0	
Active tuberculosis	0/8.0	
Adjudicated MACE*	0/8.0	
Adjudicated venous thromboembolic events**	0/8.0	

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).
[A]: 95% CI are calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.3__1.1.2.3_J

表 2.7.4.7-81. Summary of Proportion for Subjects Meeting Criteria for Potentially Clinically Significant Laboratory Values- Double Blind Period (up to Week 14) (Safety Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study1

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=6) n/N_OBS (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n/N_OBS (%)
HEMOGLOBIN (G/L)		
GRADE 3 (<80)	0/6	0/6
PLATELETS (10^9/L)		
GRADE 3 (25-<50)	0/6	0/6
GRADE 4 (<25)	0/6	0/6
LEUKOCYTES (10^9/L)		
GRADE 3 (1.0-<2.0)	0/6	0/6
GRADE 4 (<1.0)	0/6	0/6
NEUTROPHILS (10^9/L)		
GRADE 3 (0.5-<1.0)	0/6	0/6
GRADE 4 (<0.5)	0/6	0/6
LYMPHOCYTES (10^9/L)		
GRADE 3 (0.2-<0.5)	0/6	1/6 (16.7)
GRADE 4 (<0.2)	0/6	0/6
ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/6	0/6
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/6	0/6

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=6) n/N_OBS (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n/N_OBS (%)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/6	0/6
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/6	0/6
ALKALINE PHOSPHATASE (U/L)		
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/6	0/6
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/6	0/6
BILIRUBIN (UMOL/L)		
GRADE 3 (>3.0-10.0 xULN)	0/6	0/6
GRADE 4 (>10.0 xULN)	0/6	0/6
CREATININE (UMOL/L)		
GRADE 3 (>3.0-6.0 xULN OR >3.0 xBASELINE)	0/6	0/6
GRADE 4 (>6.0 xULN)	0/6	0/6
CALCIUM(Hyper) (MMOL/L)		
GRADE 3 (>3.1-3.4)	0/6	0/6
GRADE 4 (>3.4)	0/6	0/6
CALCIUM(Hypo) (MMOL/L)		
GRADE 3 (1.5-<1.75)	0/6	0/6
GRADE 4 (<1.5)	0/6	0/6

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=6) n/N_OBS (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n/N_OBS (%)
SODIUM(Hyper) (MMOL/L)		
GRADE 3 (>155-160)	0/6	0/6
GRADE 4 (>160)	0/6	0/6
SODIUM(Hypo) (MMOL/L)		
GRADE 3 (120-<130)	0/6	0/6
GRADE 4 (<120)	0/6	0/6
POTASSIUM(Hyper) (MMOL/L)		
GRADE 3 (>6.0-7.0)	0/6	0/6
GRADE 4 (>7.0)	0/6	0/6
POTASSIUM(Hypo) (MMOL/L)		
GRADE 3 (2.5-<3.0)	0/6	0/6
GRADE 4 (<2.5)	0/6	0/6
GLUCOSE(Hyper) (MMOL/L)		
GRADE 3 (>13.9-27.8)	0/3	0/5
GRADE 4 (>27.8)	0/3	0/5
GLUCOSE(Hypo) (MMOL/L)		
GRADE 3 (1.7-<2.2)	0/6	0/6
GRADE 4 (<1.7)	0/6	0/6

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Placebo (N=6) n/N_OBS (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N=6) n/N_OBS (%)
ALBUMIN (G/L)		
GRADE 3 (<20)	0/6	0/6
CHOLESTEROL (MMOL/L)		
GRADE 3 (>10.34-12.92)	0/6	0/6
GRADE 4 (>12.92)	0/6	0/6
TRIGLYCERIDES (MMOL/L)		
GRADE 3 (>5.7-11.4)	0/6	0/6
GRADE 4 (>11.4)	0/6	0/6
PHOSPHATE (MMOL/L)		
GRADE 3 (0.3-<0.6)	0/6	0/6
GRADE 4 (<0.3)	0/6	0/6

Note: The denominator N OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.3　4.3.1.1_J

表 2.7.4.7-82. Summary of Proportion for Subjects Meeting Criteria for Potentially Clinically Significant Laboratory Values - Long Term (Safety Analysis Set, Japanese Population) M19-944 Study1

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=12) n/N_OBS (%)
HEMOGLOBIN (G/L)	
GRADE 3 (<80)	0/11
PLATELETS (10^9/L)	
GRADE 3 (25-<50)	0/11
GRADE 4 (<25)	0/11
LEUKOCYTES (10^9/L)	
GRADE 3 (1.0-<2.0)	0/11
GRADE 4 (<1.0)	0/11
NEUTROPHILS (10^9/L)	
GRADE 3 (0.5-<1.0)	0/11
GRADE 4 (<0.5)	0/11
LYMPHOCYTES (10^9/L)	
GRADE 3 (0.2-<0.5)	1/11 (9.1)
GRADE 4 (<0.2)	0/11
ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/11
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/11

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=12) n/N_OBS (%)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/11
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/11
ALKALINE PHOSPHATASE (U/L)	
GRADE 3 (>5.0-20.0 xULN)	0/11
GRADE 4 (>20.0 xULN)	0/11
BILIRUBIN (UMOL/L)	
GRADE 3 (>3.0-10.0 xULN)	0/11
GRADE 4 (>10.0 xULN)	0/11
CREATININE (UMOL/L)	
GRADE 3 (>3.0-6.0 xULN OR >3.0 xBASELINE)	0/11
GRADE 4 (>6.0 xULN)	0/11
CALCIUM(Hyper) (MMOL/L)	
GRADE 3 (>3.1-3.4)	0/11
GRADE 4 (>3.4)	0/11
CALCIUM(Hypo) (MMOL/L)	
GRADE 3 (1.5-<1.75)	0/11
GRADE 4 (<1.5)	0/11

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=12) n/N_OBS (%)
SODIUM(Hyper) (MMOL/L)	
GRADE 3 (>155-160)	0/11
GRADE 4 (>160)	0/11
SODIUM(Hypo) (MMOL/L)	
GRADE 3 (120-<130)	0/11
GRADE 4 (<120)	0/11
POTASSIUM(Hyper) (MMOL/L)	
GRADE 3 (>6.0-7.0)	0/11
GRADE 4 (>7.0)	0/11
POTASSIUM(Hypo) (MMOL/L)	
GRADE 3 (2.5-<3.0)	0/11
GRADE 4 (<2.5)	0/11
GLUCOSE(Hyper) (MMOL/L)	
GRADE 3 (>13.9-27.8)	0/10
GRADE 4 (>27.8)	0/10
GLUCOSE(Hypo) (MMOL/L)	
GRADE 3 (1.7-<2.2)	0/11
GRADE 4 (<1.7)	0/11

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

Variable (unit) Criteria#	Any ABT-494 15 mg QD (N=12) n/N_OBS (%)
ALBUMIN (G/L)	
GRADE 3 (<20)	0/11
CHOLESTEROL (MMOL/L)	
GRADE 3 (>10.34-12.92)	0/11
GRADE 4 (>12.92)	0/11
TRIGLYCERIDES (MMOL/L)	
GRADE 3 (>5.7-11.4)	0/11
GRADE 4 (>11.4)	0/11
PHOSPHATE (MMOL/L)	
GRADE 3 (0.3-<0.6)	0/11
GRADE 4 (<0.3)	0/11

Note: The denominator N OBS is defined as the number of subjects with both baseline and post-baseline values for the specific criteria.
# Toxicity grading scale is based on CTCAE criteria. Grade must also be more extreme than the baseline grade.
xULN = Times upper limit of the normal range.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M19-944 試験 JPSA Table 14.3　4.3.1.2 J

表 2.7.4.7-83. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events Per 100 Patient-Years (PYs) by Age - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate		
Adverse event (AE)	408 (160.5)	45 (310.8)
AE with reasonable possibility of being related to study treatment$	138 (54.3)	17 (117.4)
Severe AE	29 (11.4)	5 (34.5)
Serious AE	23 (9.0)	5 (34.5)
AE leading to withdrawal of study treatment	1 (0.4)	2 (13.8)
AE leading to death	1 (0.4)	0
COVID-19 related AE	40 (15.7)	1 (6.9)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析（M19-944 試験）Table 2.4　2.1.1

表 2.7.4.7-84. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events Per 100 Patient-Years (PYs) by Sex - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	--------- Female --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	-------- Male -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate		
Adverse event (AE)	166 (243.0)	287 (143.2)
AE with reasonable possibility of being related to study treatment$	61 (89.3)	94 (46.9)
Severe AE	13 (19.0)	21 (10.5)
Serious AE	11 (16.1)	17 (8.5)
AE leading to withdrawal of study treatment	1 (1.5)	2 (1.0)
AE leading to death	0	1 (0.5)
COVID-19 related AE	14 (20.5)	27 (13.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析（M19-944 試験）Table 2.4　2.1.2

表 2.7.4.7-85. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events Per 100 Patient-Years (PYs) by BMI - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate			
Adverse event (AE)	179 (166.8)	149 (153.8)	125 (193.7)
AE with reasonable possibility of being related to study treatment$	87 (81.1)	45 (46.4)	23 (35.6)
Severe AE	11 (10.2)	10 (10.3)	13 (20.1)
Serious AE	6 (5.6)	10 (10.3)	12 (18.6)
AE leading to withdrawal of study treatment	2 (1.9)	1 (1.0)	0
AE leading to death	0	0	1 (1.5)
COVID-19 related AE	9 (8.4)	18 (18.6)	14 (21.7)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析（M19-944 試験）Table 2.4　2.1.3

表 2.7.4.7-86. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events Per 100 Patient-Years (PYs) by Race - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	--------- White --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	-------- Non-white -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate		
Adverse event (AE)	341 (151.1)	112 (260.2)
AE with reasonable possibility of being related to study treatment$	99 (43.9)	56 (130.1)
Severe AE	28 (12.4)	6 (13.9)
Serious AE	23 (10.2)	5 (11.6)
AE leading to withdrawal of study treatment	3 (1.3)	0
AE leading to death	1 (0.4)	0
COVID-19 related AE	41 (18.2)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析（M19-944 試験）Table 2.4　2.1.4

表 2.7.4.7-87. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Per 100 Patient-Years (PYs) by Age - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate		
Infection	138 (54.3)	11 (76.0)
Serious infection	15 (5.9)	1 (6.9)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	0
Possible malignancy	2 (0.8)	0
Malignancy	1 (0.4)	0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	1 (0.4)	0
Malignancy other than NMSC	0	0
Lymphoma	1 (0.4)	0
Hepatic disorder	24 (9.4)	6 (41.4)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0
Anemia	6 (2.4)	4 (27.6)
Neutropenia	15 (5.9)	1 (6.9)
Lymphopenia	3 (1.2)	0
Herpes zoster	10 (3.9)	1 (6.9)
Serious herpes zoster	1 (0.4)	0
Renal dysfunction	0	0
Active tuberculosis	0	0
Adjudicated MACE*	0	0
Adjudicated venous thromboembolic events**	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析（M19-944 試験）Table 2.4　2.2.1

表 2.7.4.7-88. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Per 100 Patient-Years (PYs) by Sex - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	--------- Female --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	-------- Male -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate		
Infection	57 (83.5)	92 (45.9)
Serious infection	7 (10.2)	9 (4.5)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	0
Possible malignancy	1 (1.5)	1 (0.5)
Malignancy	0	1 (0.5)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	1 (0.5)
Malignancy other than NMSC	0	0
Lymphoma	0	1 (0.5)
Hepatic disorder	6 (8.8)	24 (12.0)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0
Anemia	2 (2.9)	8 (4.0)
Neutropenia	5 (7.3)	11 (5.5)
Lymphopenia	3 (4.4)	0
Herpes zoster	3 (4.4)	8 (4.0)
Serious herpes zoster	0	1 (0.5)
Renal dysfunction	0	0
Active tuberculosis	0	0
Adjudicated MACE*	0	0
Adjudicated venous thromboembolic events**	1 (1.5)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析（M19-944 試験）Table 2.4　2.2.2

表 2.7.4.7-89. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Per 100 Patient-Years (PYs) by BMI - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	--------- < 25 ---------	------ >= 25 and < 30 ------	--------- >= 30 ---------
	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate			
Infection	59 (55.0)	57 (58.8)	33 (51.1)
Serious infection	2 (1.9)	7 (7.2)	7 (10.8)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	0	0
Possible malignancy	1 (0.9)	0	1 (1.5)
Malignancy	0	0	1 (1.5)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	1 (1.5)
Malignancy other than NMSC	0	0	0
Lymphoma	1 (0.9)	0	0
Hepatic disorder	20 (18.6)	7 (7.2)	3 (4.6)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0
Anemia	5 (4.7)	4 (4.1)	1 (1.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
Neutropenia	12 (11.2)	4 (4.1)	0
Lymphopenia	3 (2.8)	0	0
Herpes zoster	6 (5.6)	2 (2.1)	3 (4.6)
Serious herpes zoster	0	1 (1.0)	0
Renal dysfunction	0	0	0
Active tuberculosis	0	0	0
Adjudicated MACE*	0	0	0
Adjudicated venous thromboembolic events**	0	1 (1.0)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析（M19-944 試験）Table 2.4　2.2.3

表 2.7.4.7-90. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Per 100 Patient-Years (PYs) by Race - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

	--------- White --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	-------- Non-white -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
Exposure-adjusted Event Rate		
Infection	120 (53.2)	29 (67.4)
Serious infection	15 (6.6)	1 (2.3)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	0
Possible malignancy	1 (0.4)	1 (2.3)
Malignancy	1 (0.4)	0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	1 (0.4)	0
Malignancy other than NMSC	0	0
Lymphoma	1 (0.4)	0
Hepatic disorder	18 (8.0)	12 (27.9)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0
Anemia	10 (4.4)	0
Neutropenia	14 (6.2)	2 (4.6)
Lymphopenia	0	3 (7.0)
Herpes zoster	6 (2.7)	5 (11.6)
Serious herpes zoster	0	1 (2.3)
Renal dysfunction	0	0
Active tuberculosis	0	0
Adjudicated MACE*	0	0
Adjudicated venous thromboembolic events**	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days of the treatment after the last dose of study treatment in the study.
* MACE; Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析（M19-944 試験）Table 2.4　2.2.4

表 2.7.4.7-91. Treatment-Emergent Adverse Events Per 100 Patient-years (PYs) by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
Any adverse event	408 (160.5)	45 (310.8)
血液およびリンパ系障害	33 (13.0)	6 (41.4)
貧血	2 (0.8)	3 (20.7)
失血性貧血	0	1 (6.9)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0
白血球増加症	1 (0.4)	0
白血球減少症	11 (4.3)	1 (6.9)
リンパ球増加症	1 (0.4)	0
リンパ球減少症	3 (1.2)	0
好中球減少症	14 (5.5)	1 (6.9)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0
先天性大動脈弁狭窄	1 (0.4)	0
耳および迷路障害	1 (0.4)	0
外耳の炎症	1 (0.4)	0
内分泌障害	1 (0.4)	0
甲状腺腫瘤	1 (0.4)	0
眼障害	6 (2.4)	1 (6.9)
眼瞼炎	2 (0.8)	0
遠視	0	1 (6.9)
虹彩毛様体炎	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
眼障害 (Cont.)		
虹彩炎	1 (0.4)	0
ぶどう膜炎	2 (0.8)	0
胃腸障害	40 (15.7)	13 (89.8)
腹部膨満	1 (0.4)	1 (6.9)
腹痛	3 (1.2)	1 (6.9)
上腹部痛	3 (1.2)	0
裂肛出血	1 (0.4)	0
口角口唇炎	1 (0.4)	0
アフタ性潰瘍	4 (1.6)	2 (13.8)
慢性胃炎	1 (0.4)	0
便秘	2 (0.8)	0
クローン病	1 (0.4)	0
下痢	4 (1.6)	0
憩室	0	1 (6.9)
十二指腸炎	1 (0.4)	0
消化不良	1 (0.4)	0
食中毒	1 (0.4)	0
胃炎	1 (0.4)	1 (6.9)
胃食道逆流性疾患	2 (0.8)	1 (6.9)
痔出血	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)		
痔核	1 (0.4)	0
裂孔ヘルニア	0	1 (6.9)
口腔内潰瘍形成	2 (0.8)	0
悪心	5 (2.0)	2 (13.8)
嚥下痛	1 (0.4)	0
幽門痙攣	1 (0.4)	0
歯痛	1 (0.4)	0
上部消化管出血	0	1 (6.9)
食道静脈瘤	0	1 (6.9)
嘔吐	1 (0.4)	1 (6.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (4.7)	0
疲労	4 (1.6)	0
歩行障害	1 (0.4)	0
注射部位疼痛	2 (0.8)	0
浮腫	1 (0.4)	0
疼痛	2 (0.8)	0
発熱	2 (0.8)	0
肝胆道系障害	4 (1.6)	4 (27.6)
急性胆管炎	0	1 (6.9)
胆石症	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
肝胆道系障害 (Cont.)		
肝嚢胞	0	1 (6.9)
肝腫瘤	0	1 (6.9)
脂肪肝	2 (0.8)	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.4)	0
門脈圧亢進症	0	1 (6.9)
免疫系障害	2 (0.8)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.4)	0
季節性アレルギー	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	129 (50.7)	11 (76.0)
無症候性COVID－19	5 (2.0)	0
細菌性膣症	1 (0.4)	1 (6.9)
気管支炎	4 (1.6)	1 (6.9)
COVID－19	22 (8.7)	0
COVID－19肺炎	11 (4.3)	1 (6.9)
合併症を伴う虫垂炎	1 (0.4)	0
結膜炎	2 (0.8)	0
コクサッキーウイルス感染	1 (0.4)	0
膀胱炎	4 (1.6)	0
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.4)	0
耳感染	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
熱性感染症	2 (0.8)	0
皮膚真菌感染	2 (0.8)	0
胃腸炎	4 (1.6)	0
消化管感染	2 (0.8)	0
歯肉炎	1 (0.4)	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.4)	0
帯状疱疹	9 (3.5)	1 (6.9)
麦粒腫	1 (0.4)	0
潜伏結核	5 (2.0)	0
上咽頭炎	12 (4.7)	2 (13.8)
爪真菌症	1 (0.4)	0
口腔カンジダ症	1 (0.4)	0
爪囲炎	1 (0.4)	0
腹膜炎	1 (0.4)	0
咽頭炎	5 (2.0)	0
肺炎	1 (0.4)	0
歯髄炎	2 (0.8)	0
慢性腎盂腎炎	1 (0.4)	0
気道感染	1 (0.4)	0
鼻炎	2 (0.8)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
副鼻腔炎	6 (2.4)	0
白癬感染	0	1 (6.9)
歯膿瘍	1 (0.4)	0
歯感染	0	1 (6.9)
上気道感染	9 (3.5)	1 (6.9)
尿路感染	2 (0.8)	1 (6.9)
水痘	1 (0.4)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.4)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	1 (6.9)
傷害、中毒および処置合併症	20 (7.9)	2 (13.8)
動物咬傷	1 (0.4)	0
脳振盪	1 (0.4)	0
挫傷	3 (1.2)	0
転倒	2 (0.8)	1 (6.9)
靭帯断裂	1 (0.4)	0
半月板損傷	1 (0.4)	0
多発性外傷	1 (0.4)	0
筋損傷	1 (0.4)	0
肉離れ	1 (0.4)	0
交通事故	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)		
皮膚擦過傷	1 (0.4)	0
皮膚裂傷	2 (0.8)	0
軟部組織損傷	1 (0.4)	0
ストレス骨折	0	1 (6.9)
外傷性骨折	1 (0.4)	0
有毒性刺傷	1 (0.4)	0
創傷	1 (0.4)	0
臨床検査	41 (16.1)	3 (20.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.5)	1 (6.9)
血中重炭酸塩減少	1 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0
血圧異常	1 (0.4)	0
血中トリグリセリド増加	2 (0.8)	0
尿中血陽性	2 (0.8)	0
ヘモグロビン減少	2 (0.8)	0
心拍数減少	0	1 (6.9)
肝酵素上昇	0	1 (6.9)
リンパ球形態異常	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
臨床検査 (Cont.)		
好中球数減少	1 (0.4)	0
血小板数増加	1 (0.4)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.4)	0
血沈亢進	1 (0.4)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.8)	0
尿潜血陽性	2 (0.8)	0
体重増加	1 (0.4)	0
白血球数減少	3 (1.2)	0
代謝および栄養障害	30 (11.8)	0
糖尿病	1 (0.4)	0
脂質異常症	2 (0.8)	0
耐糖能障害	1 (0.4)	0
高コレステロール血症	4 (1.6)	0
高血糖	4 (1.6)	0
高カリウム血症	1 (0.4)	0
高脂血症	3 (1.2)	0
高トリグリセリド血症	3 (1.2)	0
高尿酸血症	7 (2.8)	0
低コレステロール血症	1 (0.4)	0
低カリウム血症	2 (0.8)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
代謝および栄養障害 (Cont.)		
代謝性アシドーシス	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (5.1)	1 (6.9)
関節炎	1 (0.4)	0
背部痛	5 (2.0)	1 (6.9)
筋痙縮	1 (0.4)	0
筋緊張	1 (0.4)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0
頚部痛	1 (0.4)	0
変形性関節症	1 (0.4)	0
滑膜炎	1 (0.4)	0
腱炎	1 (0.4)	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 (1.6)	0
基底細胞癌	1 (0.4)	0
リンパ増殖性障害	1 (0.4)	0
子宮平滑筋腫	2 (0.8)	0
神経系障害	18 (7.1)	1 (6.9)
味覚消失	1 (0.4)	0
手根管症候群	1 (0.4)	0
浮動性めまい	1 (0.4)	0
頭痛	12 (4.7)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
神経系障害 (Cont.)		
片頭痛	1 (0.4)	0
神経圧迫	0	1 (6.9)
失神	1 (0.4)	0
振戦	1 (0.4)	0
精神障害	3 (1.2)	0
不安	1 (0.4)	0
易刺激性	1 (0.4)	0
リビドー亢進	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	10 (3.9)	2 (13.8)
尿路結石	3 (1.2)	0
血尿	3 (1.2)	0
水腎症	1 (0.4)	0
腎結石症	0	1 (6.9)
腎仙痛	1 (0.4)	0
腎嚢胞	0	1 (6.9)
尿管結石症	2 (0.8)	0
生殖系および乳房障害	5 (2.0)	0
乳房腫瘤	1 (0.4)	0
骨盤痛	1 (0.4)	0
前立腺炎	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
生殖系および乳房障害 (Cont.)		
腟嚢胞	2 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (4.3)	0
急性呼吸不全	1 (0.4)	0
アレルギー性咳嗽	1 (0.4)	0
咳嗽	2 (0.8)	0
呼吸困難	1 (0.4)	0
鼻出血	1 (0.4)	0
口腔咽頭痛	2 (0.8)	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0
呼吸障害	2 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	18 (7.1)	1 (6.9)
ざ瘡	3 (1.2)	0
脱毛症	1 (0.4)	0
皮膚炎	1 (0.4)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.4)	0
接触皮膚炎	1 (0.4)	0
びまん性脱毛症	1 (0.4)	0
斑状出血	3 (1.2)	0
爪破損	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 65 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=393) (PYs=254.3) Events (E/100PYs)	-------- >= 65 -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=21) (PYs=14.5) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)		
そう痒症	0	1 (6.9)
乾癬	1 (0.4)	0
発疹	1 (0.4)	0
紅斑性皮疹	1 (0.4)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0
皮膚刺激	1 (0.4)	0
血管障害	6 (2.4)	0
高血圧	5 (2.0)	0
静脈瘤	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析（M19-944 試験）Table 2.4　2.3.1

表 2.7.4.7-92. Treatment-Emergent Adverse Events Per 100 Patient-years (PYs) by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Female Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	Male Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
Any adverse event	166 (243.0)	287 (143.2)
血液およびリンパ系障害	13 (19.0)	26 (13.0)
貧血	0	5 (2.5)
失血性貧血	0	1 (0.5)
鉄欠乏性貧血	1 (1.5)	0
白血球増加症	0	1 (0.5)
白血球減少症	3 (4.4)	9 (4.5)
リンパ球増加症	1 (1.5)	0
リンパ球減少症	3 (4.4)	0
好中球減少症	5 (7.3)	10 (5.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.5)	0
先天性大動脈弁狭窄	1 (1.5)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.5)
外耳の炎症	0	1 (0.5)
内分泌障害	1 (1.5)	0
甲状腺腫瘤	1 (1.5)	0
眼障害	5 (7.3)	2 (1.0)
眼瞼炎	2 (2.9)	0
遠視	1 (1.5)	0
虹彩毛様体炎	1 (1.5)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- Female --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	-------- Male -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
眼障害 (Cont.)		
虹彩炎	0	1 (0.5)
ぶどう膜炎	1 (1.5)	1 (0.5)
胃腸障害	27 (39.5)	26 (13.0)
腹部膨満	0	2 (1.0)
腹痛	1 (1.5)	3 (1.5)
上腹部痛	2 (2.9)	1 (0.5)
裂肛出血	1 (1.5)	0
口角口唇炎	0	1 (0.5)
アフタ性潰瘍	6 (8.8)	0
慢性胃炎	0	1 (0.5)
便秘	1 (1.5)	1 (0.5)
クローン病	0	1 (0.5)
下痢	2 (2.9)	2 (1.0)
憩室	0	1 (0.5)
十二指腸炎	0	1 (0.5)
消化不良	1 (1.5)	0
食中毒	1 (1.5)	0
胃炎	2 (2.9)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.5)	2 (1.0)
痔出血	0	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- Female --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	-------- Male -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)		
痔核	0	1 (0.5)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	0	2 (1.0)
悪心	6 (8.8)	1 (0.5)
嚥下痛	1 (1.5)	0
幽門痙攣	0	1 (0.5)
歯痛	0	1 (0.5)
上部消化管出血	0	1 (0.5)
食道静脈瘤	0	1 (0.5)
嘔吐	2 (2.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.3)	7 (3.5)
疲労	2 (2.9)	2 (1.0)
歩行障害	1 (1.5)	0
注射部位疼痛	0	2 (1.0)
浮腫	1 (1.5)	0
疼痛	0	2 (1.0)
発熱	1 (1.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害	1 (1.5)	7 (3.5)
急性胆管炎	1 (1.5)	0
胆石症	0	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- Female --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	-------- Male -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
肝胆道系障害 (Cont.)		
肝嚢胞	0	1 (0.5)
肝腫瘤	0	1 (0.5)
脂肪肝	0	2 (1.0)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (0.5)
門脈圧亢進症	0	1 (0.5)
免疫系障害	1 (1.5)	1 (0.5)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.5)
季節性アレルギー	1 (1.5)	0
感染症および寄生虫症	52 (76.1)	88 (43.9)
無症候性COVID－19	1 (1.5)	4 (2.0)
細菌性膣症	2 (2.9)	0
気管支炎	3 (4.4)	2 (1.0)
COVID－19	7 (10.2)	15 (7.5)
COVID－19肺炎	5 (7.3)	7 (3.5)
合併症を伴う虫垂炎	0	1 (0.5)
結膜炎	0	2 (1.0)
コクサッキーウイルス感染	1 (1.5)	0
膀胱炎	4 (5.9)	0
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1 (0.5)
耳感染	1 (1.5)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- Female --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	-------- Male -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
熱性感染症	0	2 (1.0)
皮膚真菌感染	0	2 (1.0)
胃腸炎	0	4 (2.0)
消化管感染	0	2 (1.0)
歯肉炎	0	1 (0.5)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.5)
帯状疱疹	3 (4.4)	7 (3.5)
麦粒腫	0	1 (0.5)
潜伏結核	1 (1.5)	4 (2.0)
上咽頭炎	5 (7.3)	9 (4.5)
爪真菌症	0	1 (0.5)
口腔カンジダ症	0	1 (0.5)
爪囲炎	0	1 (0.5)
腹膜炎	0	1 (0.5)
咽頭炎	3 (4.4)	2 (1.0)
肺炎	1 (1.5)	0
歯髄炎	1 (1.5)	1 (0.5)
慢性腎盂腎炎	0	1 (0.5)
気道感染	1 (1.5)	0
鼻炎	0	2 (1.0)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- Female --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	-------- Male -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
副鼻腔炎	4 (5.9)	2 (1.0)
白癬感染	0	1 (0.5)
歯膿瘍	1 (1.5)	0
歯感染	0	1 (0.5)
上気道感染	2 (2.9)	8 (4.0)
尿路感染	3 (4.4)	0
水痘	1 (1.5)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (1.5)	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.5)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	6 (8.8)	16 (8.0)
動物咬傷	0	1 (0.5)
脳振盪	1 (1.5)	0
挫傷	1 (1.5)	2 (1.0)
転倒	0	3 (1.5)
靭帯断裂	0	1 (0.5)
半月板損傷	1 (1.5)	0
多発性外傷	0	1 (0.5)
筋損傷	0	1 (0.5)
肉離れ	1 (1.5)	0
交通事故	0	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- Female --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	-------- Male -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)		
皮膚擦過傷	0	1 (0.5)
皮膚裂傷	1 (1.5)	1 (0.5)
軟部組織損傷	0	1 (0.5)
ストレス骨折	1 (1.5)	0
外傷性骨折	0	1 (0.5)
有毒性刺傷	0	1 (0.5)
創傷	0	1 (0.5)
臨床検査	11 (16.1)	33 (16.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.4)	6 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.4)	7 (3.5)
血中重炭酸塩減少	1 (1.5)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.5)
血圧異常	0	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	1 (1.5)	1 (0.5)
尿中血陽性	2 (2.9)	0
ヘモグロビン減少	0	2 (1.0)
心拍数減少	0	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	1 (0.5)
リンパ球形態異常	0	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- Female --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	-------- Male -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
臨床検査 (Cont.)		
好中球数減少	0	1 (0.5)
血小板数増加	0	1 (0.5)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.5)
血沈亢進	0	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (1.0)
尿潜血陽性	0	2 (1.0)
体重増加	0	1 (0.5)
白血球数減少	1 (1.5)	2 (1.0)
代謝および栄養障害	3 (4.4)	27 (13.5)
糖尿病	0	1 (0.5)
脂質異常症	0	2 (1.0)
耐糖能障害	0	1 (0.5)
高コレステロール血症	2 (2.9)	2 (1.0)
高血糖	0	4 (2.0)
高カリウム血症	0	1 (0.5)
高脂血症	0	3 (1.5)
高トリグリセリド血症	1 (1.5)	2 (1.0)
高尿酸血症	0	7 (3.5)
低コレステロール血症	0	1 (0.5)
低カリウム血症	0	2 (1.0)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- Female --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	-------- Male -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
代謝および栄養障害 (Cont.)		
代謝性アシドーシス	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	7 (10.2)	7 (3.5)
関節炎	0	1 (0.5)
背部痛	5 (7.3)	1 (0.5)
筋痙縮	0	1 (0.5)
筋緊張	1 (1.5)	0
筋骨格系胸痛	1 (1.5)	0
頚部痛	0	1 (0.5)
変形性関節症	0	1 (0.5)
滑膜炎	0	1 (0.5)
腱炎	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）	3 (4.4)	1 (0.5)
基底細胞癌	0	1 (0.5)
リンパ増殖性障害	1 (1.5)	0
子宮平滑筋腫	2 (2.9)	0
神経系障害	8 (11.7)	11 (5.5)
味覚消失	1 (1.5)	0
手根管症候群	0	1 (0.5)
浮動性めまい	0	1 (0.5)
頭痛	6 (8.8)	6 (3.0)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- Female --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	-------- Male -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
神経系障害 (Cont.)		
片頭痛	1 (1.5)	0
神経圧迫	0	1 (0.5)
失神	0	1 (0.5)
振戦	0	1 (0.5)
精神障害	0	3 (1.5)
不安	0	1 (0.5)
易刺激性	0	1 (0.5)
リビドー亢進	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	12 (6.0)
尿路結石	0	3 (1.5)
血尿	0	3 (1.5)
水腎症	0	1 (0.5)
腎結石症	0	1 (0.5)
腎仙痛	0	1 (0.5)
腎嚢胞	0	1 (0.5)
尿管結石症	0	2 (1.0)
生殖系および乳房障害	3 (4.4)	2 (1.0)
乳房腫瘤	1 (1.5)	0
骨盤痛	0	1 (0.5)
前立腺炎	0	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- Female --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	-------- Male -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
生殖系および乳房障害 (Cont.)		
腟嚢胞	2 (2.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (8.8)	5 (2.5)
急性呼吸不全	1 (1.5)	0
アレルギー性咳嗽	1 (1.5)	0
咳嗽	1 (1.5)	1 (0.5)
呼吸困難	0	1 (0.5)
鼻出血	1 (1.5)	0
口腔咽頭痛	0	2 (1.0)
肺塞栓症	1 (1.5)	0
呼吸障害	1 (1.5)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	10 (14.6)	9 (4.5)
ざ瘡	2 (2.9)	1 (0.5)
脱毛症	1 (1.5)	0
皮膚炎	0	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.5)
接触皮膚炎	0	1 (0.5)
びまん性脱毛症	1 (1.5)	0
斑状出血	3 (4.4)	0
爪破損	1 (1.5)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- Female --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=109) (PYs=68.3) Events (E/100PYs)	-------- Male -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=305) (PYs=200.4) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)		
そう痒症	1 (1.5)	0
乾癬	0	1 (0.5)
発疹	0	1 (0.5)
紅斑性皮疹	0	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.5)
皮膚刺激	1 (1.5)	0
血管障害	3 (4.4)	3 (1.5)
高血圧	2 (2.9)	3 (1.5)
静脈瘤	1 (1.5)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析（M19-944 試験）Table 2.4　2.3.2

表 2.7.4.7-93. Treatment-Emergent Adverse Events Per 100 Patient-years (PYs) by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term by BMI - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
Any adverse event	179 (166.8)	149 (153.8)	125 (193.7)
血液およびリンパ系障害	29 (27.0)	8 (8.3)	2 (3.1)
貧血	3 (2.8)	1 (1.0)	1 (1.5)
失血性貧血	1 (0.9)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (1.0)	0
白血球増加症	0	0	1 (1.5)
白血球減少症	11 (10.2)	1 (1.0)	0
リンパ球増加症	0	1 (1.0)	0
リンパ球減少症	3 (2.8)	0	0
好中球減少症	11 (10.2)	4 (4.1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (1.5)
先天性大動脈弁狭窄	0	0	1 (1.5)
耳および迷路障害	1 (0.9)	0	0
外耳の炎症	1 (0.9)	0	0
内分泌障害	0	0	1 (1.5)
甲状腺腫瘤	0	0	1 (1.5)
眼障害	3 (2.8)	3 (3.1)	1 (1.5)
眼瞼炎	0	2 (2.1)	0
遠視	0	1 (1.0)	0
虹彩毛様体炎	1 (0.9)	0	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
眼障害 (Cont.)			
虹彩炎	1 (0.9)	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.9)	0	1 (1.5)
胃腸障害	25 (23.3)	17 (17.5)	11 (17.0)
腹部膨満	1 (0.9)	0	1 (1.5)
腹痛	4 (3.7)	0	0
上腹部痛	1 (0.9)	0	2 (3.1)
裂肛出血	1 (0.9)	0	0
口角口唇炎	0	1 (1.0)	0
アフタ性潰瘍	4 (3.7)	2 (2.1)	0
慢性胃炎	1 (0.9)	0	0
便秘	1 (0.9)	1 (1.0)	0
クローン病	1 (0.9)	0	0
下痢	0	3 (3.1)	1 (1.5)
憩室	1 (0.9)	0	0
十二指腸炎	0	1 (1.0)	0
消化不良	0	0	1 (1.5)
食中毒	1 (0.9)	0	0
胃炎	0	1 (1.0)	1 (1.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.5)
痔出血	0	1 (1.0)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)			
痔核	0	1 (1.0)	0
裂孔ヘルニア	1 (0.9)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.9)	1 (1.0)	0
悪心	3 (2.8)	2 (2.1)	2 (3.1)
嚥下痛	0	0	1 (1.5)
幽門痙攣	0	1 (1.0)	0
歯痛	1 (0.9)	0	0
上部消化管出血	1 (0.9)	0	0
食道静脈瘤	1 (0.9)	0	0
嘔吐	0	1 (1.0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9)	3 (3.1)	7 (10.8)
疲労	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (3.1)
歩行障害	0	0	1 (1.5)
注射部位疼痛	0	2 (2.1)	0
浮腫	0	0	1 (1.5)
疼痛	0	0	2 (3.1)
発熱	1 (0.9)	0	1 (1.5)
肝胆道系障害	3 (2.8)	2 (2.1)	3 (4.6)
急性胆管炎	0	1 (1.0)	0
胆石症	0	0	1 (1.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
肝胆道系障害 (Cont.)			
肝嚢胞	1 (0.9)	0	0
肝腫瘤	1 (0.9)	0	0
脂肪肝	0	1 (1.0)	1 (1.5)
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (1.5)
門脈圧亢進症	1 (0.9)	0	0
免疫系障害	0	1 (1.0)	1 (1.5)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (1.5)
季節性アレルギー	0	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	53 (49.4)	55 (56.8)	32 (49.6)
無症候性COVID－19	0	5 (5.2)	0
細菌性膣症	2 (1.9)	0	0
気管支炎	3 (2.8)	1 (1.0)	1 (1.5)
COVID－19	9 (8.4)	6 (6.2)	7 (10.8)
COVID－19肺炎	0	7 (7.2)	5 (7.7)
合併症を伴う虫垂炎	0	1 (1.0)	0
結膜炎	1 (0.9)	1 (1.0)	0
コクサッキーウイルス感染	0	1 (1.0)	0
膀胱炎	3 (2.8)	0	1 (1.5)
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1 (1.0)	0
耳感染	0	1 (1.0)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
熱性感染症	2 (1.9)	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.9)	0	1 (1.5)
胃腸炎	0	2 (2.1)	2 (3.1)
消化管感染	1 (0.9)	1 (1.0)	0
歯肉炎	0	1 (1.0)	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.9)	0	0
帯状疱疹	6 (5.6)	1 (1.0)	3 (4.6)
麦粒腫	0	1 (1.0)	0
潜伏結核	1 (0.9)	4 (4.1)	0
上咽頭炎	5 (4.7)	6 (6.2)	3 (4.6)
爪真菌症	0	0	1 (1.5)
口腔カンジダ症	0	0	1 (1.5)
爪囲炎	1 (0.9)	0	0
腹膜炎	0	1 (1.0)	0
咽頭炎	1 (0.9)	4 (4.1)	0
肺炎	0	1 (1.0)	0
歯髄炎	1 (0.9)	1 (1.0)	0
慢性腎盂腎炎	1 (0.9)	0	0
気道感染	1 (0.9)	0	0
鼻炎	2 (1.9)	0	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
副鼻腔炎	3 (2.8)	2 (2.1)	1 (1.5)
白癬感染	1 (0.9)	0	0
歯膿瘍	0	0	1 (1.5)
歯感染	0	1 (1.0)	0
上気道感染	6 (5.6)	1 (1.0)	3 (4.6)
尿路感染	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.5)
水痘	0	1 (1.0)	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (1.0)	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.0)	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	6 (5.6)	7 (7.2)	9 (13.9)
動物咬傷	0	0	1 (1.5)
脳振盪	0	1 (1.0)	0
挫傷	1 (0.9)	2 (2.1)	0
転倒	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.5)
靭帯断裂	0	0	1 (1.5)
半月板損傷	0	0	1 (1.5)
多発性外傷	0	0	1 (1.5)
筋損傷	1 (0.9)	0	0
肉離れ	0	0	1 (1.5)
交通事故	0	0	1 (1.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)			
皮膚擦過傷	1 (0.9)	0	0
皮膚裂傷	1 (0.9)	0	1 (1.5)
軟部組織損傷	0	1 (1.0)	0
ストレス骨折	1 (0.9)	0	0
外傷性骨折	0	1 (1.0)	0
有毒性刺傷	0	1 (1.0)	0
創傷	0	0	1 (1.5)
臨床検査	21 (19.6)	15 (15.5)	8 (12.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (5.6)	2 (2.1)	1 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.5)	3 (3.1)	0
血中重炭酸塩減少	1 (0.9)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.9)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (1.5)
血圧異常	0	0	1 (1.5)
血中トリグリセリド増加	0	2 (2.1)	0
尿中血陽性	0	0	2 (3.1)
ヘモグロビン減少	0	2 (2.1)	0
心拍数減少	1 (0.9)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.9)	0	0
リンパ球形態異常	1 (0.9)	0	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
臨床検査 (Cont.)			
好中球数減少	1 (0.9)	0	0
血小板数増加	0	1 (1.0)	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (1.5)
血沈亢進	0	1 (1.0)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.9)	1 (1.0)	0
尿潜血陽性	0	1 (1.0)	1 (1.5)
体重増加	0	0	1 (1.5)
白血球数減少	1 (0.9)	2 (2.1)	0
代謝および栄養障害	9 (8.4)	11 (11.4)	10 (15.5)
糖尿病	0	1 (1.0)	0
脂質異常症	1 (0.9)	0	1 (1.5)
耐糖能障害	0	0	1 (1.5)
高コレステロール血症	1 (0.9)	2 (2.1)	1 (1.5)
高血糖	1 (0.9)	2 (2.1)	1 (1.5)
高カリウム血症	1 (0.9)	0	0
高脂血症	0	0	3 (4.6)
高トリグリセリド血症	0	2 (2.1)	1 (1.5)
高尿酸血症	2 (1.9)	4 (4.1)	1 (1.5)
低コレステロール血症	1 (0.9)	0	0
低カリウム血症	1 (0.9)	0	1 (1.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
代謝および栄養障害 (Cont.)			
代謝性アシドーシス	1 (0.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.7)	3 (3.1)	7 (10.8)
関節炎	0	1 (1.0)	0
背部痛	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (4.6)
筋痙縮	0	0	1 (1.5)
筋緊張	1 (0.9)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (1.5)
頚部痛	0	0	1 (1.5)
変形性関節症	0	1 (1.0)	0
滑膜炎	1 (0.9)	0	0
腱炎	0	0	1 (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）	1 (0.9)	2 (2.1)	1 (1.5)
基底細胞癌	0	0	1 (1.5)
リンパ増殖性障害	1 (0.9)	0	0
子宮平滑筋腫	0	2 (2.1)	0
神経系障害	6 (5.6)	5 (5.2)	8 (12.4)
味覚消失	1 (0.9)	0	0
手根管症候群	0	0	1 (1.5)
浮動性めまい	0	0	1 (1.5)
頭痛	3 (2.8)	4 (4.1)	5 (7.7)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
神経系障害 (Cont.)			
片頭痛	0	1 (1.0)	0
神経圧迫	1 (0.9)	0	0
失神	1 (0.9)	0	0
振戦	0	0	1 (1.5)
精神障害	1 (0.9)	0	2 (3.1)
不安	1 (0.9)	0	0
易刺激性	0	0	1 (1.5)
リビドー亢進	0	0	1 (1.5)
腎および尿路障害	3 (2.8)	4 (4.1)	5 (7.7)
尿路結石	0	2 (2.1)	1 (1.5)
血尿	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.5)
水腎症	0	0	1 (1.5)
腎結石症	1 (0.9)	0	0
腎仙痛	0	1 (1.0)	0
腎嚢胞	1 (0.9)	0	0
尿管結石症	0	0	2 (3.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.9)	3 (3.1)	1 (1.5)
乳房腫瘤	0	1 (1.0)	0
骨盤痛	0	1 (1.0)	0
前立腺炎	1 (0.9)	0	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
生殖系および乳房障害 (Cont.)			
腟嚢胞	0	1 (1.0)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.9)	4 (4.1)	5 (7.7)
急性呼吸不全	0	0	1 (1.5)
アレルギー性咳嗽	0	1 (1.0)	0
咳嗽	0	0	2 (3.1)
呼吸困難	0	0	1 (1.5)
鼻出血	1 (0.9)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (1.0)	1 (1.5)
肺塞栓症	0	1 (1.0)	0
呼吸障害	1 (0.9)	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (5.6)	5 (5.2)	8 (12.4)
ざ瘡	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.5)
脱毛症	0	0	1 (1.5)
皮膚炎	1 (0.9)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.9)	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.9)	0	0
接触皮膚炎	1 (0.9)	0	0
びまん性脱毛症	0	1 (1.0)	0
斑状出血	0	0	3 (4.6)
爪破損	0	0	1 (1.5)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- < 25 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=169) (PYs=107.3) Events (E/100PYs)	------ >= 25 and < 30 ------ Any Upadacitinib 15 mg QD (N=142) (PYs=96.9) Events (E/100PYs)	--------- >= 30 --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=103) (PYs=64.5) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)			
そう痒症	0	1 (1.0)	0
乾癬	0	0	1 (1.5)
発疹	1 (0.9)	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (1.0)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (1.5)
皮膚刺激	0	1 (1.0)	0
血管障害	3 (2.8)	1 (1.0)	2 (3.1)
高血圧	2 (1.9)	1 (1.0)	2 (3.1)
静脈瘤	1 (0.9)	0	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析（M19-944 試験）Table 2.4　2.3.3

表 2.7.4.7-94. Treatment-Emergent Adverse Events Per 100 Patient-years (PYs) by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race - Long Term (Safety Analysis Set) M19-944 Study1

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	White Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	Non-white Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
Any adverse event	341 (151.1)	112 (260.2)
血液およびリンパ系障害	29 (12.8)	10 (23.2)
貧血	5 (2.2)	0
失血性貧血	1 (0.4)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0
白血球増加症	1 (0.4)	0
白血球減少症	7 (3.1)	5 (11.6)
リンパ球増加症	1 (0.4)	0
リンパ球減少症	0	3 (7.0)
好中球減少症	13 (5.8)	2 (4.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0
先天性大動脈弁狭窄	1 (0.4)	0
耳および迷路障害	1 (0.4)	0
外耳の炎症	1 (0.4)	0
内分泌障害	1 (0.4)	0
甲状腺腫瘤	1 (0.4)	0
眼障害	5 (2.2)	2 (4.6)
眼瞼炎	2 (0.9)	0
遠視	0	1 (2.3)
虹彩毛様体炎	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- White --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	-------- Non-white -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
眼障害 (Cont.)		
虹彩炎	0	1 (2.3)
ぶどう膜炎	2 (0.9)	0
胃腸障害	38 (16.8)	15 (34.8)
腹部膨満	0	2 (4.6)
腹痛	3 (1.3)	1 (2.3)
上腹部痛	2 (0.9)	1 (2.3)
裂肛出血	1 (0.4)	0
口角口唇炎	0	1 (2.3)
アフタ性潰瘍	4 (1.8)	2 (4.6)
慢性胃炎	0	1 (2.3)
便秘	0	2 (4.6)
クローン病	1 (0.4)	0
下痢	4 (1.8)	0
憩室	1 (0.4)	0
十二指腸炎	1 (0.4)	0
消化不良	1 (0.4)	0
食中毒	1 (0.4)	0
胃炎	1 (0.4)	1 (2.3)
胃食道逆流性疾患	3 (1.3)	0
痔出血	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	White Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	Non-white Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)		
痔核	1 (0.4)	0
裂孔ヘルニア	1 (0.4)	0
口腔内潰瘍形成	0	2 (4.6)
悪心	6 (2.7)	1 (2.3)
嚥下痛	1 (0.4)	0
幽門痙攣	1 (0.4)	0
歯痛	1 (0.4)	0
上部消化管出血	1 (0.4)	0
食道静脈瘤	1 (0.4)	0
嘔吐	1 (0.4)	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (4.4)	2 (4.6)
疲労	4 (1.8)	0
歩行障害	1 (0.4)	0
注射部位疼痛	0	2 (4.6)
浮腫	1 (0.4)	0
疼痛	2 (0.9)	0
発熱	2 (0.9)	0
肝胆道系障害	6 (2.7)	2 (4.6)
急性胆管炎	0	1 (2.3)
胆石症	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- White --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	-------- Non-white -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
肝胆道系障害 (Cont.)		
肝嚢胞	1 (0.4)	0
肝腫瘤	1 (0.4)	0
脂肪肝	1 (0.4)	1 (2.3)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.4)	0
門脈圧亢進症	1 (0.4)	0
免疫系障害	2 (0.9)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.4)	0
季節性アレルギー	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	113 (50.1)	27 (62.7)
無症候性COVID－19	5 (2.2)	0
細菌性膣症	2 (0.9)	0
気管支炎	3 (1.3)	2 (4.6)
COVID－19	22 (9.7)	0
COVID－19肺炎	12 (5.3)	0
合併症を伴う虫垂炎	1 (0.4)	0
結膜炎	2 (0.9)	0
コクサッキーウイルス感染	1 (0.4)	0
膀胱炎	2 (0.9)	2 (4.6)
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1 (2.3)
耳感染	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- White --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	-------- Non-white -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
熱性感染症	2 (0.9)	0
皮膚真菌感染	1 (0.4)	1 (2.3)
胃腸炎	2 (0.9)	2 (4.6)
消化管感染	2 (0.9)	0
歯肉炎	0	1 (2.3)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.4)	0
帯状疱疹	6 (2.7)	4 (9.3)
麦粒腫	0	1 (2.3)
潜伏結核	5 (2.2)	0
上咽頭炎	10 (4.4)	4 (9.3)
爪真菌症	1 (0.4)	0
口腔カンジダ症	1 (0.4)	0
爪囲炎	0	1 (2.3)
腹膜炎	1 (0.4)	0
咽頭炎	4 (1.8)	1 (2.3)
肺炎	1 (0.4)	0
歯髄炎	1 (0.4)	1 (2.3)
慢性腎盂腎炎	1 (0.4)	0
気道感染	1 (0.4)	0
鼻炎	2 (0.9)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- White --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	-------- Non-white -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
副鼻腔炎	4 (1.8)	2 (4.6)
白癬感染	0	1 (2.3)
歯膿瘍	1 (0.4)	0
歯感染	1 (0.4)	0
上気道感染	7 (3.1)	3 (7.0)
尿路感染	3 (1.3)	0
水痘	1 (0.4)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.4)	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	15 (6.6)	7 (16.3)
動物咬傷	0	1 (2.3)
脳振盪	1 (0.4)	0
挫傷	2 (0.9)	1 (2.3)
転倒	3 (1.3)	0
靭帯断裂	1 (0.4)	0
半月板損傷	1 (0.4)	0
多発性外傷	1 (0.4)	0
筋損傷	0	1 (2.3)
肉離れ	0	1 (2.3)
交通事故	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- White --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	-------- Non-white -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)		
皮膚擦過傷	0	1 (2.3)
皮膚裂傷	1 (0.4)	1 (2.3)
軟部組織損傷	1 (0.4)	0
ストレス骨折	1 (0.4)	0
外傷性骨折	1 (0.4)	0
有毒性刺傷	0	1 (2.3)
創傷	1 (0.4)	0
臨床検査	31 (13.7)	13 (30.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.2)	4 (9.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.2)	5 (11.6)
血中重炭酸塩減少	1 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0
血圧異常	1 (0.4)	0
血中トリグリセリド増加	2 (0.9)	0
尿中血陽性	2 (0.9)	0
ヘモグロビン減少	2 (0.9)	0
心拍数減少	1 (0.4)	0
肝酵素上昇	0	1 (2.3)
リンパ球形態異常	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- White --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	-------- Non-white -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
臨床検査 (Cont.)		
好中球数減少	1 (0.4)	0
血小板数増加	1 (0.4)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.4)	0
血沈亢進	1 (0.4)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	1 (2.3)
尿潜血陽性	0	2 (4.6)
体重増加	1 (0.4)	0
白血球数減少	3 (1.3)	0
代謝および栄養障害	15 (6.6)	15 (34.8)
糖尿病	1 (0.4)	0
脂質異常症	0	2 (4.6)
耐糖能障害	1 (0.4)	0
高コレステロール血症	4 (1.8)	0
高血糖	3 (1.3)	1 (2.3)
高カリウム血症	1 (0.4)	0
高脂血症	0	3 (7.0)
高トリグリセリド血症	3 (1.3)	0
高尿酸血症	0	7 (16.3)
低コレステロール血症	0	1 (2.3)
低カリウム血症	1 (0.4)	1 (2.3)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- White --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	-------- Non-white -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
代謝および栄養障害 (Cont.)		
代謝性アシドーシス	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	14 (6.2)	0
関節炎	1 (0.4)	0
背部痛	6 (2.7)	0
筋痙縮	1 (0.4)	0
筋緊張	1 (0.4)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0
頚部痛	1 (0.4)	0
変形性関節症	1 (0.4)	0
滑膜炎	1 (0.4)	0
腱炎	1 (0.4)	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）	3 (1.3)	1 (2.3)
基底細胞癌	1 (0.4)	0
リンパ増殖性障害	0	1 (2.3)
子宮平滑筋腫	2 (0.9)	0
神経系障害	14 (6.2)	5 (11.6)
味覚消失	0	1 (2.3)
手根管症候群	1 (0.4)	0
浮動性めまい	1 (0.4)	0
頭痛	10 (4.4)	2 (4.6)

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- White --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	-------- Non-white -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
神経系障害 (Cont.)		
片頭痛	1 (0.4)	0
神経圧迫	0	1 (2.3)
失神	0	1 (2.3)
振戦	1 (0.4)	0
精神障害	2 (0.9)	1 (2.3)
不安	0	1 (2.3)
易刺激性	1 (0.4)	0
リビドー亢進	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	7 (3.1)	5 (11.6)
尿路結石	3 (1.3)	0
血尿	1 (0.4)	2 (4.6)
水腎症	0	1 (2.3)
腎結石症	1 (0.4)	0
腎仙痛	1 (0.4)	0
腎嚢胞	1 (0.4)	0
尿管結石症	0	2 (4.6)
生殖系および乳房障害	4 (1.8)	1 (2.3)
乳房腫瘤	1 (0.4)	0
骨盤痛	0	1 (2.3)
前立腺炎	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- White --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	-------- Non-white -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
生殖系および乳房障害 (Cont.)		
腟嚢胞	2 (0.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (4.9)	0
急性呼吸不全	1 (0.4)	0
アレルギー性咳嗽	1 (0.4)	0
咳嗽	2 (0.9)	0
呼吸困難	1 (0.4)	0
鼻出血	1 (0.4)	0
口腔咽頭痛	2 (0.9)	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0
呼吸障害	2 (0.9)	0
皮膚および皮下組織障害	15 (6.6)	4 (9.3)
ざ瘡	3 (1.3)	0
脱毛症	1 (0.4)	0
皮膚炎	1 (0.4)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (2.3)
接触皮膚炎	1 (0.4)	0
びまん性脱毛症	1 (0.4)	0
斑状出血	3 (1.3)	0
爪破損	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	--------- White --------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=332) (PYs=225.7) Events (E/100PYs)	-------- Non-white -------- Any Upadacitinib 15 mg QD (N=82) (PYs=43.0) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)		
そう痒症	0	1 (2.3)
乾癬	1 (0.4)	0
発疹	1 (0.4)	0
紅斑性皮疹	0	1 (2.3)
脂漏性皮膚炎	0	1 (2.3)
皮膚刺激	1 (0.4)	0
血管障害	4 (1.8)	2 (4.6)
高血圧	3 (1.3)	2 (4.6)
静脈瘤	1 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study treatment, and no more than 30 days after the last dose of study treatment in the study.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：CSS 用解析（M19-944 試験）Table 2.4　2.3.4

2.7.5 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。

M16-098 試験

治験の標題：A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis
施設数 / 実施国名： 62 施設 / オーストラリア，ベルギー，カナダ，クロアチア，チェコ，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，日本，オランダ，ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，韓国，スペイン，スウェーデン，英国，米国（20 ヵ国）
治験調整医師： [redacted], MBBS, FRACP
公表文献 (参考資料) ： 1
治験期間： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 開発のフェーズ：II / III
目的： 第 1 ピリオド 1. 2 種類以上の非ステロイド系抗炎症薬（以下「NSAID」）で効果不十分又は NSAID に対して忍容性がない若しくは禁忌で，生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）使用経験がない活動性強直性脊椎炎被験者において，投与 14 週時に国際脊椎関節炎評価学会（以下「ASAS」）40 反応を達成した被験者の割合（以下「ASAS40 反応率」）で表されるウパダシチニブの徴候及び症状緩和効果を，プラセボと比較評価する。 2. 2 種類以上の NSAID で効果不十分又は NSAID に対して忍容性がない若しくは禁忌で，bDMARD 使用経験がない活動性強直性脊椎炎患者においてウパダシチニブの安全性及び忍容性を評価する。 第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した被験者において，最長 2 年間の投与期間中のウパダシチニブの安全性，忍容性，及び有効性を評価する。
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：170 例，解析時：187 例
診断と主要な組入れ基準： 本試験には以下の被験者を組み入れた： ・ 18 歳以上の男性又は女性 ・ 強直性脊椎炎と臨床的に診断され，強直性脊椎炎の改訂 New York Criteria を満たす患者 ・ ベースラインの疾患活動性が，スクリーニング来院及びベースライン来院時に，0–10 の数値化格付けスケール（以下「NRS」）に基づくバース強直性脊椎炎疾患活動性指標（以下「BASDAI」）スコア 4 以上及び全般背部痛の患者による評価スコア 4 以上の患者 ・ 治験責任（分担）医師によって最大推奨用量又は最大耐量で 2 種類以上の NSAID の計 4 週間以上の投与を受けて効果不十分，又は NSAID に対して忍容性がなかった若しくは禁忌と判定された患者 ・ ヤヌスキナーゼ阻害薬又は bDMARD のいずれの使用経験もない患者 ・ ベースライン来院前の 28 日又は 5 半減期のどちらか長い方の期間内に他の何らかの DMARD（使用が容認されるもの以外），サリドマイド，又はアプレミラストのいずれも使用していない患者 ・ 登録時からの副腎皮質ステロイド及び NSAID / 鎮痛薬の用法用量が一定である患者 ・ 軸性脊椎関節炎以外の原因を問わない炎症性関節炎の既往歴がない患者

治験方法：

本試験は 2 つのピリオドで構成される第 II / III 相多施設共同試験である。

第 1 ピリオドは，治験責任（分担）医師によって最大推奨用量又は最大耐量で 2 種類以上の NSAID を計 4 週間以上投与を受けて効果不十分，又は NSAID に忍容性がなかったか禁忌と判定された bDMARD 使用経験のない活動性強直性脊椎炎被験者において，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回の安全性及び有効性をプラセボと比較評価する 14 週間のランダム化二重盲検並行群間プラセボ対照期間とした。

第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した強直性脊椎炎被験者を対象にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回の長期的な安全性，忍容性，及び有効性を評価する非盲検長期継続投与期間とした。

本試験には，35 日間のスクリーニング期間，14 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照期間（第 1 ピリオド），90 週間の非盲検継続投与期間（第 2 ピリオド），及び 30 日間の追跡調査期間を設けた。この中間試験報告書のカットオフ日の時点で，すべての被験者は 64 週を完了していたか，又は治験を中止していたかのいずれかであった。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

ウパダシチニブ 15 mg 錠を 1 日 1 回，投与 1 日目（ベースライン）から毎日ほぼ同じ時刻に，食事を摂るタイミングに関わらず経口投与した。

治験薬	投与経路	剤形	用量	製造元	バッチ番号
ウパダシチニブ	経口	錠剤	15 mg	米国アッヴィ社	[redacted]

投与期間：104 週間

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

ウパダシチニブに対応するプラセボを 1 日 1 回，投与 1 日目（ベースライン）から毎日ほぼ同じ時刻に，食事を摂るタイミングに関わらず経口投与した。

治験薬	投与経路	剤形	用量	製造元	バッチ番号
ウパダシチニブに対応するプラセボ	経口	錠剤	該当せず	米国アッヴィ社	[redacted]

評価基準：

有効性：

有効性の主要評価項目は，投与 14 週時に ASAS40 反応を達成した被験者の割合とし，以下の 4 ドメイン中 3 ドメイン以上において（0–10 の NRS に基づく）ベースラインからの改善が 40%以上及び絶対的な改善が 2 単位以上認められ，残るドメインに悪化がない被験者の割合と定義される。：疾患活動性の患者による全般的評価，全般背部痛の患者による評価，バース強直性脊椎炎疾患機能指標（以下「BASFI」），及び炎症（朝のこわばりの重症度と持続時間に関する BASDAI 質問票の平均値で定義される）。

多重性を調整した主な副次評価項目（ウパダシチニブとプラセボの比較，投与 14 週時）は以下のとおりとした：

- C 反応性たん白（以下「CRP」）に基づく強直性脊椎炎疾患活動性スコア（以下「ASDAS」）のベースラインからの変化量（スコアは，背部痛に関する患者報告アウトカム，末梢関節の疼痛及び腫脹［BASDAI 質問 3］，朝のこわばりの持続時間［BASDAI 質問 6］，疾患活動性の患者による全般的評価，及び高感度 C 反応性たん白［以下「hsCRP」］からなる）
- 磁気共鳴画像法（以下「MRI」）カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム（以下「SPARCC」）スコア（脊椎）のベースラインからの変化量
- BASDAI の 50%以上の改善（以下「BASDAI 50」）を示した被験者の割合（以下「BASDAI 50 反応率」）
- 強直性脊椎炎 QoL（以下「AS QoL」）のベースラインからの変化量
- ASAS 部分寛解を達成した被験者の割合（以下「ASAS PR 率」）
- BASFI のベースラインからの変化量
- 線形バース強直性脊椎炎疾患計測学指標（以下「$BASMI_{lin}$」）のベースラインからの変化量
- マーストリヒト強直性脊椎炎付着部炎スコア（以下「MASES」）のベースラインからの変化量
- 仕事の生産性及び活動障害（以下「WPAI」）のベースラインからの変化量
- ASAS Health Index のベースラインからの変化量

追加の主な副次評価項目は，投与 14 週時の ASAS 20 反応率，MRI SPARCC スコア（仙腸［以下「SI」］関節）のベースラインから投与 14 週時の変化量とした。

薬物動態：

ベースライン後の所定の治験来院時に血漿中ウパダシチニブ測定用の採血を実施した。投与 2 週時と投与 4 週時の来院時の採血は，可能であれば投与前に実施した。他のすべての来院については，来院中任意の時点で採血を実施した。

安全性：

安全性評価項目は，全試験期間をとおした安全性及び忍容性の測定として，有害事象モニタリング，身体検査，バイタルサイン測定，臨床検査（血液学的検査，生化学検査，及び尿検査）とした。

統計手法：

有効性：

すべての有効性解析は，ランダムに割り付けられ，1 回でも治験薬を投与されたすべての被験者を含めた最大の解析対象集団を対象として実施した。

主要評価項目及び主な副次評価項目の解析：

主要有効性評価項目及び主な副次有効性評価項目の解析では，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回とプラセボを比較した。主要評価項目及び多重性を調整した主な副次評価項目の全体的な第一種の過誤率を 0.05 のレベルで精密に制御した。

固定順序法として，評価項目（BASDAI 50 反応率及び ASAS PR 率，並びに AS QoL，BASFI，BASMIlin，MASES，及び WPAI のベースラインからの変化量）を，高順位の評価項目の有意性を条件とし，Hochberg 法を用いて 0.05 のレベルで検定した。

2 値変数については，各投与群の頻度とパーセンテージ（%）を示した。ウパダシチニブ群とプラセボ群の比較には主な層別因子であるスクリーニング時の hsCRP 値で調整した（基準値上限［以下「ULN」］超又は ULN 以下）Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。

連続変数については，各投与群のベースラインからの変化量の最小二乗平均及び 95%信頼区間を示した。ウパダシチニブ投与群とプラセボ群の比較には，投与群，来院，及び来院と治療の相互作用を固定効果，対応するベースライン値及び主な層別因子であるスクリーニング時の hsCRP 値（ULN 超又は ULN 以下）を共変量とする混合効果・反復測定モデルを用いた。

構造的疾患進行の解析：

従来型 X 線撮影像を用いて，修正ストーク強直性脊椎炎脊椎スコアにより構造的損傷の進行を評価した。また，低線量 CT スキャンサブスタディに参加した被験者を対象に，脊椎の構造的変化を探索的に評価した。

長期有効性：

評価時点ごとの長期有効性は記述統計量を用いて要約した。

薬物動態：

個別の血漿中ウパダシチニブ濃度を表にまとめて要約した。

安全性：

安全性解析は安全性評価対象集団を対象として行った。安全性評価対象集団には，治験薬を 1 回でも投与されたすべての被験者を含めた。安全性は，治験薬投与後に発現した有害事象（以下「TEAE」），身体検査，臨床検査，及びバイタルサインにより評価した。国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類（以下「SOC」）及び基本語（以下「PT」）別に，有害事象（特に記載がない限り，すべての TEAE）を発現した被験者数及びパーセンテージ（%）を投与群ごとに表にまとめた。また，重篤な有害事象及び有害事象を治験責任（分担）医師が評価した重症度及び治験薬との因果関係ごとに要約した。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を列挙した。各来院時におけるバイタルサイン，身体的所見，及び臨床検査値のベースラインからの変化量を要約した。ベースラインから規定された時点までの臨床検査値の変化量を表にまとめた。

要約 / 結論

有効性の結果：

ウパダシチニブ群とプラセボ群の間に，主要評価項目である ASAS 40 反応率に基づく統計学的有意差が認められた。ノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI」）を用いたところ，ウパダシチニブを投与された被験者の 51.6%が投与 14 週時で ASAS 40 反応を達成し，プラセボ群では 25.5%であった。欠測データの補完をせず，as observed（以下「AO」）データを用いた補足的な解析結果と，治験実施計画書に適合した集団の NRI の結果は主要な NRI 解析の結果と整合性を示した。

多重性の調整後，ASDAS，MRI SPARCC スコア（脊椎）及び BASFI の投与 14 週時でのベースラインからの変化量，並びに投与 14 週時での BASDAI 50 反応率及び ASAS PR 率は，ウパダシチニブ群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。投与 14 週時のベースラインからの平均変化量は，ウパダシチニブ群及びプラセボ群の順でそれぞれ以下のとおりであった：ASDAS (CRP)：–1.45 及び–0.54（投与群間差：–0.91；名目 *P* 値 < 0.001），BASFI：–2.29 及び–1.30（投与群間差：–1.00；名目 *P* 値= 0.001）。BASDAI 50 はウパダシチニブ群で被験者 93 例中 42 例（45.2%）が達成し，プラセボ群では被験者 94 例中 22 例（23.4%）が達成した（投与群間差：21.8；名目 *P* 値= 0.002）。ASAS PR はウパダシチニブ群で被験者 93 例中 18 例（19.4%）が達成し，プラセボ群では被験者 94 例中 1 例（1.1%）が達成した（投与群間差：18.3；名目 *P* 値< 0.001）。多重性を調整した他の主な有効性評価項目については，多重性調整に基づく有意差は Hochberg 法で得られなかった。プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で，投与 2 週時及び以降の各来院時に他の副次評価項目の一貫した改善が認められた。投与 14 週時に MASES，BASMI，AS QoL，及び ASAS Health Index で名目 *P* 値< 0.05 を達成したが，WPAI では達成できなかった。追加の主な副次評価項目について，投与 14 週時の ASAS 20 反応率はプラセボ群（被験者の 40.4%）と比較してウパダシチニブ群で高かった（被験者の 64.5%）。MRI SPARCC スコア（SI 関節）のベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で大きく，改善が認められた。

長期データでは，ASAS 40 反応率と他の反応指標は，ウパダシチニブ群に割り付けられた被験者では維持され経時的に上昇した。プラセボ群に割り付けられ，第 2 ピリオドに移行した被験者は，ウパダシチニブに切り替えた後速やかな改善を示し，同程度の反応率を示した。連続変数について，ウパダシチニブ群に割り付けられた被験者では，改善を示すベースラインからの差は，維持され経時的に上昇した。プラセボ群に割り付けられ，第 2 ピリオドに移行した被験者は，ウパダシチニブに切り替えた後速やかな改善を示した。

薬物動態の結果：

ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）を投与した被験者での投与後 24 時間以内でのウパダシチニブの平均血漿中濃度は，6.42 ng/mL から 28.3 ng/mL の範囲であった。この結果は関節リウマチ患者で以前認められたウパダシチニブの薬物動態と一致した。

安全性の結果：

第 1 ピリオドで，有害事象若しくは重篤な有害事象を 1 回以上又は中止に至った有害事象を発現した被験者の割合はウパダシチニブ群（62.4%）とプラセボ群（55.3%）で同程度であった。各投与群で 1 例ずつに重篤な有害事象が発現した。プラセボ群では 3 例（3.2%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ，ウパダシチニブ群では 2 例（2.2%）に認められた。ウパダシチニブ群で最も多く報告された PT は SOC の感染症および寄生虫症，胃腸障害及び臨床検査に含まれ，ウパダシチニブ群において 5%以上の被験者に報告された PT は血中クレアチンホスホキナーゼ（以下「CPK」）増加，下痢，上咽頭炎，及び頭痛であった。血中 CPK 増加の発現頻度はプラセボ群（2.1%）と比較してウパダシチニブ群（8.6%）で高かった。悪心の発現頻度はプラセボ群で高かった。治験責任（分担）医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象を発現した被験者の割合は，プラセボ群（18.1%）と比較してウパダシチニブ群（29.0%）で高かった。第 1 ピリオドではウパダシチニブ群で高度の有害事象は報告されなかった。第 1 ピリオドでは，重篤な感染症，悪性腫瘍，消化管穿孔，貧血，リンパ球減少症，帯状疱疹，腎機能障害，結核，主要心血管系事象と評価判定された事象，若しくは静脈血栓塞栓症と評価判定された事象，又は死亡は報告されなかった。

第 1 ピリオド及び長期投与を含めたウパダシチニブ 15 mg 投与時の長期解析で，被験者の死亡は認められなかった。また，1 回以上ウパダシチニブを投与された被験者に，15 件の治験薬の投与中止に至った有害事象（6.3 件 / 100 人年）がデータカットオフ日までに報告された。重篤な感染症，非黒色腫皮膚癌，リンパ腫，消化管穿

孔，腎機能障害，活動性結核，主要心血管系事象と評価判定された事象，又は静脈血栓塞栓症と評価判定された事象はウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者で報告されなかった。日和見感染症は 1 例に 2 件（0.8 件 / 100 人年）食道カンジダ症が発現したのみであった。特に注目すべき有害事象のうち，曝露量で調整した発現率が最も高かったのは CPK 増加及び薬物性肝障害であり，それぞれ 11.8 件 / 100 人年及び 10.1 件 / 100 人年であった。薬物性肝障害の大部分は非重篤で軽度から中程度の一過性の無症候性トランスアミナーゼ上昇であった。同様に，すべての血中 CPK 増加は非重篤で軽度から中程度であり，いずれも治験薬の投与中止には至らず，大部分は無症候性であった。すべての好中球減少症，貧血及びリンパ球減少症の有害事象は非重篤であり，いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。

投与 14 週時の臨床検査値の評価において，ウパダシチニブ群の被験者ではプラセボ群と比較して平均好中球数の減少（–0.543 × 10^9/L，群間差），平均リンパ球数の増加（0.124 × 10^9/L，群間差），平均血小板数の増加（7.4 × 10^9/L，群間差）が大きかった。ウパダシチニブ群の被験者ではプラセボ群と比較してアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）（8.5 U/L），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）（7.2 U/L），ビリルビン（1.8 µmol/L），クレアチニン（3.1 µmol/L），及びクレアチンキナーゼ（116.4 U/L）のベースラインからの増加の平均値が大きかったが，いずれも Hy's law の基準には該当しなかった。ウパダシチニブ群の被験者ではプラセボ群と比較して高比重リポたん白コレステロール（以下 HDL-C）（0.253 µmol/L，群間差），低比重リポたん白コレステロール（0.401 µmol/L，群間差）の平均値の増加が認められた。しかし，総コレステロール：HDL-C 比の平均値の群間差（ウパダシチニブ群–プラセボ群）は実質認められなかった。投与 14 週時まで，いずれの群でもグレード 3 の血液学的検査値の異常は報告されなかった。グレード 3 の AST，クレアチンキナーゼ，コレステロール，及びトリグリセリド値がウパダシチニブ群でそれぞれ 1 / 93 例（1.1%）で報告され，グレード 4 のトリグリセリド値が 1 例に認められた。投与 14 週時まで，各バイタルサインについて潜在的に臨床的に重要な（PCS）値を示した被験者は各投与群で 5%未満であった。呼吸数，体温，又は脈拍数上昇についてはいずれの被験者でも PCS に該当する値は認められなかった。

ベースラインから投与 64 週時まで，いずれの投与シークエンス（両ピリオドでウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回又は第 1 ピリオドでプラセボ及び第 2 ピリオドでウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回）でも，1 回以上ウパダシチニブ 15 mg を投与された被験者でヘモグロビンの平均値はほとんど変化しなかった。血小板数，リンパ球数，及び好中球数について，ベースラインからの平均変化量は投与 64 週時までいずれの投与シークエンスでも小さかった。平均好中球数のベースラインからの減少が両投与シークエンスの全時点で認められた。1 例がグレード 3 の白血球数，2 例がグレード 3 の好中球数を示した。

投与 64 週時にかけて，血液学的検査値と生化学検査値の平均変化量の経時的な差は，ウパダシチニブ群に割り付けられ第 2 ピリオドに移行した被験者と，プラセボ群に割り付けられ第 2 ピリオドでウパダシチニブ群に切り替えた被験者の間でほとんど認められなかった。カットオフ日までに，5 例がグレード 3 のクレアチンキナーゼ値，4 例がグレード 3 のトリグリセリド値，及び 2 例がグレード 4 の CPK 値を示した。その他すべてのグレード 3 及び 4 の値は，ALT，AST，アルカリホスファターゼ，ビリルビン，クレアチニン，カルシウム（高値及び低値），ナトリウム（高値及び低値），カリウム（高値及び低値），グルコース（高値及び低値），アルブミン，コレステロール，及びリン酸において 2 例以下の被験者で認められた。

結論：

M16-098 試験の第 1 ピリオドの投与 14 週時までに，NSAID 療法で効果不十分の活動性強直性脊椎炎患者において，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口投与はプラセボと比較して，疾患活動性，機能，及び MRI 検出の軸性炎症の有意な改善を示し，有効性は投与 64 週時まで維持された。この集団では，関節リウマチでの治験の結果と比較して新規の安全性リスクは認められなかった。本試験の投与 64 週時までの有効性と安全性の結果に基づき，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与のベネフィットリスクプロファイルは好ましいものと評価された。

表 1. 第 1 ピリオドの有害事象（MedDRA 基本語別）（M16-098 試験，安全性解析対象集団）

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
Any adverse event	52 (55.3)	58 (62.4)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1)
好中球増加症	0	1 (1.1)
心臓障害	1 (1.1)	0
心血管障害	1 (1.1)	0
耳および迷路障害	1 (1.1)	3 (3.2)
耳鳴	0	2 (2.2)
回転性めまい	1 (1.1)	0
頭位性回転性めまい	0	1 (1.1)
眼障害	3 (3.2)	2 (2.2)
霰粒腫	0	2 (2.2)
虹彩毛様体炎	3 (3.2)	0
胃腸障害	16 (17.0)	18 (19.4)
腹部不快感	2 (2.1)	1 (1.1)
腹部膨満	0	1 (1.1)
腹痛	1 (1.1)	0
上腹部痛	2 (2.1)	2 (2.2)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
胃腸障害 (Cont.)		
アフタ性潰瘍	0	1 (1.1)
大腸炎	1 (1.1)	0
下痢	5 (5.3)	5 (5.4)
消化不良	1 (1.1)	3 (3.2)
鼓腸	0	1 (1.1)
胃障害	0	1 (1.1)
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0
粘液便	1 (1.1)	0
悪心	5 (5.3)	1 (1.1)
直腸出血	0	1 (1.1)
脂肪便	0	1 (1.1)
口内炎	1 (1.1)	0
歯の障害	0	1 (1.1)
嘔吐	2 (2.1)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (7.4)	3 (3.2)
無力症	0	2 (2.2)
胸痛	1 (1.1)	0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)		
不快感	1 (1.1)	0
倦怠感	1 (1.1)	1 (1.1)
疼痛	2 (2.1)	0
発熱	2 (2.1)	0
恥骨上痛	1 (1.1)	0
免疫系障害	0	1 (1.1)
季節性アレルギー	0	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	25 (26.6)	19 (20.4)
気管支炎	0	1 (1.1)
感染性腸炎	0	1 (1.1)
眼感染	0	1 (1.1)
せつ	1 (1.1)	0
胃腸炎	0	1 (1.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	0
消化管感染	1 (1.1)	0
歯肉炎	0	1 (1.1)
感染性嚢腫	0	1 (1.1)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
インフルエンザ	0	2 (2.2)
喉頭炎	0	1 (1.1)
上咽頭炎	4 (4.3)	5 (5.4)
食道カンジダ症	0	1 (1.1)
口腔ヘルペス	1 (1.1)	0
外耳炎	1 (1.1)	0
中耳炎	0	1 (1.1)
咽頭炎	2 (2.1)	1 (1.1)
鼻炎	4 (4.3)	1 (1.1)
皮膚感染	1 (1.1)	0
足部白癬	1 (1.1)	0
扁桃炎	0	2 (2.2)
気管炎	1 (1.1)	0
上気道感染	3 (3.2)	1 (1.1)
尿路感染	2 (2.1)	1 (1.1)
ウイルス感染	2 (2.1)	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.1)	1 (1.1)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	8 (8.5)	5 (5.4)
節足動物刺傷	1 (1.1)	0
挫傷	4 (4.3)	0
転倒	1 (1.1)	0
眼内異物	0	1 (1.1)
凍傷	1 (1.1)	0
腸脛靭帯症候群	0	1 (1.1)
関節損傷	1 (1.1)	0
靭帯捻挫	0	1 (1.1)
四肢損傷	0	2 (2.2)
交通事故	1 (1.1)	0
歯牙破折	1 (1.1)	0
臨床検査	5 (5.3)	15 (16.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.1)	4 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	2 (2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.1)	8 (8.6)
拡張期血圧上昇	0	1 (1.1)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
臨床検査 (Cont.)		
血圧上昇	0	1 (1.1)
肝酵素上昇	0	1 (1.1)
好中球数減少	0	1 (1.1)
体重減少	1 (1.1)	0
代謝および栄養障害	1 (1.1)	5 (5.4)
食欲減退	1 (1.1)	0
脂質異常症	0	1 (1.1)
高コレステロール血症	0	2 (2.2)
高脂血症	0	1 (1.1)
高トリグリセリド血症	0	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	13 (13.8)	7 (7.5)
強直性脊椎炎	4 (4.3)	0
関節痛	0	2 (2.2)
環軸椎不安定	1 (1.1)	0
背部痛	4 (4.3)	1 (1.1)
滑液包炎	1 (1.1)	0
筋痙縮	2 (2.1)	0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)		
筋力低下	1 (1.1)	0
筋骨格硬直	1 (1.1)	0
筋肉痛	0	1 (1.1)
頚部痛	0	1 (1.1)
変形性関節症	2 (2.1)	0
四肢痛	1 (1.1)	0
変形性脊椎症	0	1 (1.1)
脊椎痛	1 (1.1)	0
腱炎	0	1 (1.1)
神経系障害	3 (3.2)	7 (7.5)
浮動性めまい	0	1 (1.1)
頭痛	2 (2.1)	5 (5.4)
感覚鈍麻	1 (1.1)	0
不全麻痺	0	1 (1.1)
傾眠	0	1 (1.1)
精神障害	0	2 (2.2)
リビドー減退	0	1 (1.1)
睡眠障害	0	1 (1.1)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
腎および尿路障害	3 (3.2)	1 (1.1)
血尿	2 (2.1)	0
頻尿	1 (1.1)	0
尿道痛	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (5.3)	4 (4.3)
カタル	1 (1.1)	0
咳嗽	1 (1.1)	0
呼吸困難	0	1 (1.1)
労作性呼吸困難	1 (1.1)	0
口腔咽頭痛	1 (1.1)	1 (1.1)
咽頭潰瘍	0	1 (1.1)
湿性咳嗽	1 (1.1)	1 (1.1)
いびき	0	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	8 (8.5)	9 (9.7)
ざ瘡	0	1 (1.1)
水疱	0	1 (1.1)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)		
皮膚炎	0	1 (1.1)
アトピー性皮膚炎	2 (2.1)	1 (1.1)
水疱性皮膚炎	0	1 (1.1)
皮膚乾燥	1 (1.1)	0
毛質異常	0	1 (1.1)
多汗症	0	1 (1.1)
爪甲脱落症	0	1 (1.1)
そう痒症	1 (1.1)	0
発疹	2 (2.1)	0
脂漏	0	1 (1.1)
蕁麻疹	1 (1.1)	0
小水疱性蕁麻疹	1 (1.1)	0
血管障害	1 (1.1)	1 (1.1)
高血圧	1 (1.1)	1 (1.1)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier.

Program Source Code: [redacted]
相互参照：M16-098試験 中間CSR TABLE 14.3__1.2.1.1

表 2. 第 1 ピリオドの治験薬と関連ありの有害事象（MedDRA 基本語別）（M16-098 試験，安全性解析対象集団）

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
Any adverse event	17 (18.1)	27 (29.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1)
好中球増加症	0	1 (1.1)
心臓障害	1 (1.1)	0
心血管障害	1 (1.1)	0
耳および迷路障害	0	1 (1.1)
頭位性回転性めまい	0	1 (1.1)
胃腸障害	8 (8.5)	3 (3.2)
腹痛	1 (1.1)	0
上腹部痛	1 (1.1)	1 (1.1)
アフタ性潰瘍	0	1 (1.1)
大腸炎	1 (1.1)	0
下痢	2 (2.1)	0
消化不良	0	1 (1.1)
悪心	4 (4.3)	0
口内炎	1 (1.1)	0
嘔吐	1 (1.1)	0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.3)	2 (2.2)
無力症	0	1 (1.1)
胸痛	1 (1.1)	0
倦怠感	1 (1.1)	1 (1.1)
発熱	1 (1.1)	0
恥骨上痛	1 (1.1)	0
感染症および寄生虫症	6 (6.4)	7 (7.5)
気管支炎	0	1 (1.1)
喉頭炎	0	1 (1.1)
上咽頭炎	0	2 (2.2)
食道カンジダ症	0	1 (1.1)
口腔ヘルペス	1 (1.1)	0
咽頭炎	1 (1.1)	0
鼻炎	1 (1.1)	0
扁桃炎	0	1 (1.1)
上気道感染	1 (1.1)	1 (1.1)
尿路感染	1 (1.1)	0
ウイルス感染	1 (1.1)	0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
臨床検査	1 (1.1)	7 (7.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	4 (4.3)
血圧上昇	0	1 (1.1)
代謝および栄養障害	1 (1.1)	2 (2.2)
食欲減退	1 (1.1)	0
高コレステロール血症	0	2 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (2.2)
筋肉痛	0	1 (1.1)
頚部痛	0	1 (1.1)
神経系障害	1 (1.1)	2 (2.2)
浮動性めまい	0	1 (1.1)
頭痛	1 (1.1)	2 (2.2)
精神障害	0	2 (2.2)
リビドー減退	0	1 (1.1)
睡眠障害	0	1 (1.1)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
腎および尿路障害	2 (2.1)	0
血尿	2 (2.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.2)	1 (1.1)
呼吸困難	0	1 (1.1)
労作性呼吸困難	1 (1.1)	0
口腔咽頭痛	1 (1.1)	0
湿性咳嗽	1 (1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3.2)	5 (5.4)
ざ瘡	0	1 (1.1)
皮膚炎	0	1 (1.1)
アトピー性皮膚炎	1 (1.1)	0
水疱性皮膚炎	0	1 (1.1)
皮膚乾燥	1 (1.1)	0
毛質異常	0	1 (1.1)
多汗症	0	1 (1.1)
小水疱性蕁麻疹	1 (1.1)	0
血管障害	0	1 (1.1)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 21.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=94) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=93) n (%)
血管障害 (Cont.)		
高血圧	0	1 (1.1)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is 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, whichever is earlier. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

Program Source Code: [redacted]
相互参照：M16-098試験 中間CSR TABLE 14.3__1.3.3.1

表 3. 長期投与データの有害事象；100 人年あたりの発現率（MedDRA 基本語別）（M16-098 試験，安全性解析対象集団）

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
Any adverse event	618 (260.1)
血液およびリンパ系障害	10 (4.2)
貧血	2 (0.8)
白血球減少症	1 (0.4)
好中球減少症	6 (2.5)
好中球増加症	1 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)
ジルベール症候群	1 (0.4)
耳および迷路障害	7 (2.9)
耳垢栓塞	1 (0.4)
耳鳴	2 (0.8)
回転性めまい	2 (0.8)
頭位性回転性めまい	2 (0.8)
内分泌障害	1 (0.4)
甲状腺腫	1 (0.4)
眼障害	21 (8.8)
霰粒腫	3 (1.3)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
眼障害 (Cont.)	
ドライアイ	2 (0.8)
眼痛	1 (0.4)
緑内障	1 (0.4)
虹彩毛様体炎	10 (4.2)
虹彩炎	1 (0.4)
ぶどう膜炎	2 (0.8)
視力低下	1 (0.4)
胃腸障害	64 (26.9)
腹部不快感	3 (1.3)
腹部膨満	1 (0.4)
腹痛	3 (1.3)
上腹部痛	6 (2.5)
裂肛	1 (0.4)
裂肛出血	1 (0.4)
口角口唇炎	1 (0.4)
アフタ性潰瘍	1 (0.4)
齲歯	2 (0.8)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)	
下痢	12 (5.1)
消化不良	7 (2.9)
小腸炎	1 (0.4)
鼓腸	2 (0.8)
食中毒	1 (0.4)
胃障害	1 (0.4)
胃炎	1 (0.4)
舌炎	1 (0.4)
痔核	1 (0.4)
臍径ヘルニア	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)
悪心	5 (2.1)
歯周病	1 (0.4)
直腸出血	2 (0.8)
脂肪便	1 (0.4)
口内炎	2 (0.8)
歯の障害	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)	
歯痛	2 (0.8)
嘔吐	2 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (7.6)
無力症	4 (1.7)
疲労	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	8 (3.4)
倦怠感	1 (0.4)
発熱	3 (1.3)
治療非遵守	1 (0.4)
肝胆道系障害	5 (2.1)
肝機能異常	1 (0.4)
脂肪肝	4 (1.7)
免疫系障害	2 (0.8)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.4)
季節性アレルギー	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	190 (80.0)
真菌性肛門感染	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
気管支炎	7 (2.9)
蜂巣炎	1 (0.4)
クラミジア感染	1 (0.4)
結膜炎	1 (0.4)
膀胱炎	4 (1.7)
歯瘻	1 (0.4)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.4)
耳感染	1 (0.4)
感染性腸炎	2 (0.8)
眼感染	1 (0.4)
毛包炎	5 (2.1)
皮膚真菌感染	2 (0.8)
せつ	1 (0.4)
胃腸炎	8 (3.4)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.8)
消化管感染	2 (0.8)
陰部単純ヘルペス	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
真菌性性器感染	1 (0.4)
歯肉炎	1 (0.4)
ヘリコバクター十二指腸潰瘍	1 (0.4)
ヘリコバクター感染	1 (0.4)
単純ヘルペス	3 (1.3)
帯状疱疹	5 (2.1)
咬傷感染	1 (0.4)
感染性嚢腫	1 (0.4)
インフルエンザ	5 (2.1)
喉頭炎	3 (1.3)
潜伏結核	6 (2.5)
上咽頭炎	37 (15.6)
食道カンジダ症	2 (0.8)
眼部単純ヘルペス	1 (0.4)
口腔カンジダ症	2 (0.8)
口腔ヘルペス	4 (1.7)
中耳炎	3 (1.3)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
パスツレラ感染	1 (0.4)
歯周炎	1 (0.4)
咽頭炎	3 (1.3)
気道感染	8 (3.4)
鼻炎	5 (2.1)
副鼻腔炎	2 (0.8)
足部白癬	3 (1.3)
癜風	2 (0.8)
扁桃炎	5 (2.1)
歯感染	2 (0.8)
上気道感染	26 (10.9)
尿路感染	6 (2.5)
ウイルス感染	4 (1.7)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)
創傷感染	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	30 (12.6)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)	
動物咬傷	1 (0.4)
節足動物咬傷	1 (0.4)
閉鎖性眼球損傷	1 (0.4)
挫傷	4 (1.7)
上顎炎	2 (0.8)
顔面骨骨折	1 (0.4)
転倒	2 (0.8)
腓骨骨折	1 (0.4)
足骨折	1 (0.4)
眼内異物	2 (0.8)
腸脛靱帯症候群	1 (0.4)
靱帯捻挫	1 (0.4)
四肢損傷	4 (1.7)
多発骨折	1 (0.4)
肉離れ	1 (0.4)
橈骨骨折	1 (0.4)
皮膚裂傷	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)	
刺創	1 (0.4)
歯牙損傷	1 (0.4)
上肢骨折	1 (0.4)
創傷	1 (0.4)
臨床検査	63 (26.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (5.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28 (11.8)
拡張期血圧上昇	2 (0.8)
血圧上昇	1 (0.4)
眼圧上昇	1 (0.4)
リンパ球数減少	2 (0.8)
好中球数減少	1 (0.4)
赤血球数減少	1 (0.4)
体重減少	2 (0.8)
体重増加	5 (2.1)
四肢x線異常	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
代謝および栄養障害	14 (5.9)
脂質異常症	2 (0.8)
痛風	1 (0.4)
高コレステロール血症	4 (1.7)
高脂血症	3 (1.3)
高トリグリセリド血症	2 (0.8)
鉄欠乏	1 (0.4)
ビタミンD欠乏	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	65 (27.4)
強直性脊椎炎	11 (4.6)
関節痛	6 (2.5)
関節炎	2 (0.8)
背部痛	6 (2.5)
滑液包炎	1 (0.4)
腱付着部症	2 (0.8)
椎間板突出	1 (0.4)
関節ロック	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)	
関節腫脹	3 (1.3)
筋拘縮	2 (0.8)
筋痙縮	4 (1.7)
筋骨格硬直	1 (0.4)
筋肉痛	3 (1.3)
頚部痛	4 (1.7)
骨炎	1 (0.4)
変形性関節症	3 (1.3)
骨粗鬆症	1 (0.4)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.4)
関節周囲炎	1 (0.4)
肩回旋筋腱板症候群	4 (1.7)
シェーグレン症候群	1 (0.4)
変形性脊椎症	1 (0.4)
顎関節症候群	1 (0.4)
腱障害	1 (0.4)
腱炎	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)	
斜頚	1 (0.4)
弾発指	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.3)
線維腫	1 (0.4)
脂漏性角化症	1 (0.4)
舌扁平上皮癌	1 (0.4)
神経系障害	32 (13.5)
浮動性めまい	3 (1.3)
頭痛	16 (6.7)
片側錯感覚	1 (0.4)
不全片麻痺	1 (0.4)
感覚鈍麻	3 (1.3)
神経痛	1 (0.4)
錯感覚	1 (0.4)
坐骨神経痛	4 (1.7)
傾眠	1 (0.4)
失神	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
精神障害	10 (4.2)
うつ病	2 (0.8)
不眠症	4 (1.7)
リビドー減退	1 (0.4)
睡眠障害	3 (1.3)
腎および尿路障害	8 (3.4)
排尿困難	1 (0.4)
血尿	1 (0.4)
多尿	1 (0.4)
腎嚢胞	3 (1.3)
腹圧性尿失禁	1 (0.4)
尿道痛	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	6 (2.5)
バルトリン嚢腫	1 (0.4)
良性前立腺肥大症	2 (0.8)
不正子宮出血	1 (0.4)
子宮脱	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
生殖系および乳房障害 (Cont.)	
腟出血	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (7.6)
アレルギー性咳嗽	1 (0.4)
喘息	1 (0.4)
咳嗽	3 (1.3)
呼吸困難	1 (0.4)
鼻粘膜潰瘍	1 (0.4)
口腔咽頭痛	2 (0.8)
咽頭ポリープ	1 (0.4)
咽頭潰瘍	1 (0.4)
湿性咳嗽	3 (1.3)
鼻漏	1 (0.4)
副鼻腔うっ血	1 (0.4)
いびき	1 (0.4)
変色痰	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	37 (15.6)
ざ瘡	5 (2.1)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)	
光線角化症	1 (0.4)
脱毛症	1 (0.4)
水疱	1 (0.4)
皮膚嚢腫	1 (0.4)
皮膚炎	2 (0.8)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4)
アトピー性皮膚炎	1 (0.4)
水疱性皮膚炎	1 (0.4)
薬疹	2 (0.8)
斑状出血	1 (0.4)
毛質異常	1 (0.4)
多汗症	2 (0.8)
間擦疹	1 (0.4)
爪破損	1 (0.4)
爪甲脱落症	1 (0.4)
そう痒症	2 (0.8)
乾癬	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)	
発疹	2 (0.8)
紅斑性皮疹	1 (0.4)
毛孔性皮疹	1 (0.4)
丘疹性皮疹	2 (0.8)
そう痒性皮疹	1 (0.4)
酒さ	1 (0.4)
脂漏	1 (0.4)
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)
血管障害	13 (5.5)
大動脈拡張	1 (0.4)
高血圧	9 (3.8)
高血圧緊急症	1 (0.4)
リンパ浮腫	1 (0.4)
血管炎	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Program Source Code: [redacted]
相互参照：M16-098試験 中間CSR TABLE 14.3__1.2.1.2

表 4. 長期投与データの治験薬と関連ありの有害事象；100 人年あたりの発現率（MedDRA 基本語別）（M16-098 試験，安全性解析対象集団）

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
Any adverse event	186 (78.3)
血液およびリンパ系障害	8 (3.4)
貧血	1 (0.4)
白血球減少症	1 (0.4)
好中球減少症	5 (2.1)
好中球増加症	1 (0.4)
耳および迷路障害	2 (0.8)
回転性めまい	1 (0.4)
頭位性回転性めまい	1 (0.4)
胃腸障害	15 (6.3)
腹部不快感	1 (0.4)
上腹部痛	2 (0.8)
アフタ性潰瘍	1 (0.4)
下痢	2 (0.8)
消化不良	2 (0.8)
小腸炎	1 (0.4)
胃炎	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
胃腸障害 (Cont.)	
舌炎	1 (0.4)
悪心	2 (0.8)
口内炎	1 (0.4)
歯痛	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.4)
無力症	3 (1.3)
インフルエンザ様疾患	2 (0.8)
倦怠感	1 (0.4)
発熱	2 (0.8)
肝胆道系障害	1 (0.4)
肝機能異常	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	79 (33.2)
気管支炎	4 (1.7)
蜂巣炎	1 (0.4)
結膜炎	1 (0.4)
膀胱炎	1 (0.4)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
感染性腸炎	1 (0.4)
毛包炎	2 (0.8)
皮膚真菌感染	1 (0.4)
胃腸炎	2 (0.8)
消化管感染	1 (0.4)
陰部単純ヘルペス	1 (0.4)
ヘリコバクター十二指腸潰瘍	1 (0.4)
単純ヘルペス	3 (1.3)
帯状疱疹	5 (2.1)
咬傷感染	1 (0.4)
インフルエンザ	3 (1.3)
喉頭炎	2 (0.8)
潜伏結核	1 (0.4)
上咽頭炎	12 (5.1)
食道カンジダ症	2 (0.8)
眼部単純ヘルペス	1 (0.4)
口腔カンジダ症	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
口腔ヘルペス	1 (0.4)
咽頭炎	1 (0.4)
気道感染	6 (2.5)
鼻炎	2 (0.8)
副鼻腔炎	2 (0.8)
癜風	1 (0.4)
扁桃炎	2 (0.8)
上気道感染	12 (5.1)
尿路感染	2 (0.8)
ウイルス感染	1 (0.4)
創傷感染	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)
腓骨骨折	1 (0.4)
臨床検査	32 (13.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16 (6.7)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
臨床検査 (Cont.)	
血圧上昇	1 (0.4)
リンパ球数減少	1 (0.4)
体重減少	1 (0.4)
体重増加	1 (0.4)
代謝および栄養障害	5 (2.1)
高コレステロール血症	4 (1.7)
高トリグリセリド血症	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.1)
強直性脊椎炎	1 (0.4)
背部痛	1 (0.4)
筋骨格硬直	1 (0.4)
筋肉痛	1 (0.4)
頚部痛	1 (0.4)
神経系障害	7 (2.9)
浮動性めまい	2 (0.8)
頭痛	5 (2.1)
精神障害	3 (1.3)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
精神障害 (Cont.)	
うつ病	1 (0.4)
リビドー減退	1 (0.4)
睡眠障害	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.4)
排尿困難	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)
膣出血	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.7)
咳嗽	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.4)
鼻粘膜潰瘍	1 (0.4)
湿性咳嗽	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	13 (5.5)
ざ瘡	4 (1.7)
脱毛症	1 (0.4)
皮膚炎	1 (0.4)
水疱性皮膚炎	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

Program Source Code: [redacted]

MedDRA 22.0 System Organ Class Preferred Term	Any ABT-494 15 mg QD (N=182) (PYs=237.6) Events (E/100PYs)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)	
毛質異常	1 (0.4)
多汗症	2 (0.8)
そう痒症	1 (0.4)
毛孔性皮疹	1 (0.4)
丘疹性皮疹	1 (0.4)
血管障害	1 (0.4)
高血圧	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event with an onset date that is on or after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug. E/100PYs = Events per 100 patient-years. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

Program Source Code: [redacted]
相互参照：M16-098試験 中間CSR TABLE 14.3__1.3.3.2

-

被験者番号 [redacted]

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event

Preferred term	心血管障害

治験責任医師からの報告。本被験者はドイツの 2[redacted] 歳男性であり，米国アッヴィ社の ABT-494（ウパダシチニブ）の治験で盲検化された治験薬が投与され，循環調節異常を発現した。

Event 1 の臨床経過：

関連する病歴は，強直性脊椎炎，非喫煙者及び現飲酒者（1 日 2 杯未満）であった。

投与開始から 61 日後，被験者は循環調節異常を発現した。投与開始から 64 日後，循環調節異常は消失した。

本事象の発現に先立ち，被験者は投与開始から 29 日後に血尿（非重篤）を，投与開始から 57 日後にクレアチンキナーゼ上昇（非重篤）を発現した。

投与開始から 61 日後，被験者は ER を受診し，気分の不調及び左胸部痛を伴う動悸のような感覚（非重篤）の循環調節異常を訴えた。被験者によれば失神はなく，血圧及び心拍数は正常であった。被験者の訴え及びクレアチンキナーゼ上昇によって，被験者は入院した。長期の心エコー検査が行われた。入院中，被験者の気分は改善し，新たな徴候又は症状は認められなかった。投与開始から 64 日後，被験者は退院した。

被験者番号 [redacted]

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event

Preferred term	変形性脊椎症

治験責任医師からの報告。本被験者はドイツの 4[redacted] 歳男性であり，米国アッヴィ社の ABT-494（ウパダシチニブ）の治験で盲検化された治験薬が投与され，第 4・5 頸椎間での頸椎症の悪化を発現した。

Event 1 の臨床経過：

関連する病歴は，活動性強直性脊椎炎，頸椎の椎間板突出及び脊椎症，非喫煙者及び現飲酒者（1 日 2 杯未満）であった。

投与開始から 69 日後，被験者は第 4・5 頸椎間での頸椎症の悪化を発現した。投与開始から 136 日後，第 4・5 頸椎間での頸椎症の悪化は消失した。

入院前，被験者は嚥下が困難であった。投与開始から 130 日後，被験者は予定されていた処置のため入院した。投与開始から 131 日後，被験者は頸椎後部の脊椎症の外科手術を受けた。被験者に，第 2，3，4 及び 5 頸椎に縦靭帯の座屈を伴う重い頸椎骨棘症が認められた。投与開始から 131 日後，被験者は骨棘部の外科的切除と PEEK ケージ及びプレートを用いた第 2～5 頸椎の頸椎前方除圧固定術を受けた。投与開始から 136 日後，被験者は退院した。

投与された薬剤は，パラセタモールであった。

被験者番号 [redacted]

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event

Preferred term	良性前立腺肥大症

治験責任医師からの報告。本被験者はドイツの 6[redacted] 歳男性であり，米国アッヴィ社の ABT-494（ウパダシチニブ）の治験でウパダシチニブが投与され，良性前立腺肥大症の悪化を発現した。

Event 1 の臨床経過：

関連する病歴は，強直性脊椎炎，現紙巻タバコ喫煙者（1 日 20 本），うつ病，右肩鎖関節の変形性関節症及び非飲酒者であった。

被験者は投与 14 週時までは盲検下で治験に参加していた。投与開始から 99 日後，被験者は第 2 ピリオドに移行し，ウパダシチニブの非盲検投与を開始した。

投与開始から 268 日後，被験者は良性前立腺肥大症の悪化を発現した。投与開始から 270 日後，良性前立腺肥大症の悪化は消失した。

投与開始から 268 日後，被験者は良性前立腺肥大症の悪化のため入院した。同日，被験者は前立腺切除術を受け，合併症は認められなかった。投与開始から 270 日後，被験者は退院した。

投与された薬剤は，セフロキシム及び novaminsulfon であった。

被験者番号 [redacted]

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	高血圧緊急症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	失神

治験責任医師からの報告。本被験者は日本の 7[redacted] 歳女性であり，米国アッヴィ社の ABT-494（ウパダシチニブ）の治験でウパダシチニブが投与され，高血圧緊急症及び失神を発現した。

Event 1 の臨床経過：

関連する病歴は，閉経，続発性甲状腺機能低下症，前部ブドウ膜炎，強直性脊椎炎，バセドウ病，非喫煙者及び元飲酒者（1 日 2 杯未満）であった。

被験者は投与 14 週時までは盲検下で治験に参加していた。投与開始から 99 日後，被験者は第 2 ピリオドに移行し，ウパダシチニブの非盲検投与を開始した。

投与開始から 334 日後，被験者は高血圧緊急症を発現した。投与開始から 337 日後，高血圧緊急症は消失した。

投与開始から 334 日後，被験者はジムでの運動中に体調が変化したことを自覚し，病院への緊急搬送を依頼した。搬送中，脳は正常であった。収縮期血圧は 200 mmHg を超えていた。同日，被験者は高血圧のため入院した。薬物治療によって血圧は安定し，投与開始から 337 日後，被験者は退院した。

投与された薬剤は，ニカルジピン，ソルアセト F 輸液，アルガトロバン，バイアスピリン，アムロジピン口腔内崩壊（以下「OD」）錠及びオルメサルタン OD 錠であった。

Event 2 の臨床経過：

関連する病歴は，閉経，強直性脊椎炎，非喫煙者及び元飲酒者（1 日 2 杯未満）であった。

被験者は投与 14 週時までは盲検下で治験に参加していた。投与開始から 99 日後，被験者は第 2 ピリオドに移行し，ウパダシチニブの非盲検投与を開始した。

投与開始から 382 日後，被験者は失神を発現した。投与開始から 383 日後，失神は消失した。

投与開始から 382 日後，被験者はジムで運動前に約 10 分間入浴した後，更衣室で軽度の悪心を自覚し，その後，倒れて意識を消失し入院した。被験者はどのくらいの期間意識を消失していたか分かっていなかったが，すぐに目覚めたと感じていた。また，被験者は意識が回復した後に自分の状況や周囲の呼びかけを理解していたと報告した。被験者は起き上がることができると主張したが，直ちに被験者を横たわらせ，救急車の出動を要請した。被験者が独身であり，不安がっていたため，1 晩経過観察の入院とした。

病院への到着時の意識は鮮明，血圧は 108/76 mmHg，上肢及び下肢の感覚障害，眼球運動の制限はなく，及び眼球運動系及び頭部運動系において浮動性めまいの明確な徴候は認められなかった。心電図検査は正常であった。

被験者はジムに行く前に水を 500 mL 飲んだが，入浴前には飲んでいなかった。

水分摂取がわずかであった状況での入浴によって，一過性の低血圧を伴い気絶したものと思われた。被験者は点滴中に水分状態による徴候が改善できれば帰宅としようとしていた。被験者には本事象に関連するリスク因子や家族歴はなかった。また，これまでに本事象を発現したこともなかった。投与開始から 383 日後，被験者は退院した。

投与された薬剤は，ラクテック及びプリンペランであった。

被験者番号 [redacted]

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event

Preferred term	顔面骨骨折

治験責任医師からの報告。本被験者は韓国の 4[redacted] 歳男性であり，米国アッヴィ社の ABT-494（ウパダシチニブ）の治験でウパダシチニブが投与され，鼻骨骨折を発現した。

Event 1 の臨床経過：

関連する病歴は，強直性脊椎炎，現喫煙者（紙巻タバコ 1 日 1 本を 20 年間）及び現飲酒者（1 日 4 杯超）であった。

被験者は投与 14 週時までは盲検下で治験に参加していた。投与開始から 99 日後，被験者は第 2 ピリオドに移行し，ウパダシチニブの非盲検投与を開始した。

投与開始から 471 日後，被験者は鼻骨骨折を発現した。投与開始から 480 日後，鼻骨骨折は消失した。

投与開始から 478 日後，被験者は転倒後の鼻骨骨折に対する外科手術のために入院した。投与開始から 479 日後，被験者は外科手術を受けた。投与開始から 480 日後，被験者は退院した。

投与された薬剤は，フルマリン，botropase，profa，retium，allegra-D，aloxi，ursa，rozicef 及び lodine であった。

被験者番号 [redacted]

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

Preferred term	舌扁平上皮癌

治験責任医師からの報告。本被験者はニュージーランドの 6[redacted] 歳男性であり，米国アッヴィ社の ABT-494（ウパダシチニブ）の治験でウパダシチニブが投与され，右舌基部に非角化扁平上皮癌を発現した。

Event 1 の臨床経過：

関連する病歴は，強直性脊椎炎，元喫煙者（40 年間），上気道感染及び現飲酒者（1 日 2 杯未満）であった。

被験者は投与 14 週時までは盲検下で治験に参加していた。投与開始から 96 日後，被験者は第 2 ピリオドに移行し，ウパダシチニブの非盲検投与を開始した。

投与開始から 146 日後，被験者は右舌基部に非角化扁平上皮癌を発現した。

投与開始から 146 日後，被験者は喉の異物感及び喀血のため来院した。喀血量は約 100 mL であった。発熱及び全身症状の既往はなかった。身体所見ではバイタルサインは正常であり，胸部所見は鮮明であったが，口腔内に血液が認められた。同日，被験者は入院し，胃内視鏡検査を受けたところ中咽頭，食道及び胃に鮮血が認められた。気管支鏡検査では気管支樹に鮮血が認められた。翌日，胸部及び頸部に対し CT スキャンを行ったところ，舌の右側から正中線にかけて 49×39×35 mm の腫瘤が認められた。被験者は耳鼻咽喉専門の三次医療機関へ移送され，気管切開及び腫瘤に対する生検が行われた。投与開始から 162 日後，被験者は退院した。治験薬の投与は中止された。

投与された薬剤は，デキサメタゾン，ミダゾラム，フェンタニル，ドンペリドン，トラマドール，トラネキサム酸，fortini multi fibre，ra morph 及び fortisip であった。

被験者番号 [redacted]

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event

Preferred term	変形性関節症

治験責任医師からの報告。本被験者はポーランドの 6[redacted] 歳男性であり，米国アッヴィ社の ABT-494（ウパダシチニブ）の治験でウパダシチニブが投与され，股関節の変形性関節症の悪化を発現した。

Event 1 の臨床経過：

関連する病歴は，元喫煙者（紙巻タバコ 1 日 20 本），強直性脊椎炎，股関節の変形性関節症，高血圧及び元飲酒者（1 日 2 杯未満）であった。

被験者は投与 14 週時までは盲検下で治験に参加していた。投与開始から 99 日後，被験者は第 2 ピリオドに移行し，ウパダシチニブの非盲検投与を開始した。

投与開始から 379 日後，被験者は股関節の変形性関節症の悪化を発現した。投与開始から 385 日後，股関節の変形性関節症の悪化は消失した。

投与開始から 379 日後，被験者は予定されていた変形性関節症による右股関節の関節形成術のため入院した。投与開始から 382 日後，被験者は外科手術を受けた。合併症は認められなかった。投与開始から 385 日後，被験者は退院し，状態は良好であった。

投与された薬剤は，neoparin 及び padolten であった。

被験者番号 [redacted]

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event

Preferred term	橈骨骨折

治験責任医師からの報告。本被験者はポーランドの 5[redacted] 歳女性であり，米国アッヴィ社の ABT-494（ウパダシチニブ）の治験でウパダシチニブが投与され，右橈骨遠位端骨折を発現した。

Event 1 の臨床経過：

関連する病歴は，骨減少症，現紙巻タバコ喫煙者（紙巻タバコ 1 日 5 本を 31 年間）及び現飲酒者（1 日 2 杯未満）であった。

被験者は投与 14 週時までは盲検下で治験に参加していた。投与開始から 100 日後，被験者は第 2 ピリオドに移行し，ウパダシチニブの非盲検投与を開始した。

投与開始から 150 日後，被験者は右橈骨遠位端骨折を発現した。投与開始から 152 日後，右橈骨遠位端骨折は消失した。

投与開始から 150 日後，被験者はスケート場で転倒し，骨折した。投与開始から 150 日後，被験者は入院した。投与開始から 151 日後，被験者はキルシュナー鋼線を用いた内部固定による骨折部位の外科的調整を受けた。投与開始から 152 日後，被験者は退院した。

投与された薬剤は，cyclo 3 fort，vessel due f 及び doreta であった。

被験者番号 [redacted]

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event

Preferred term	多発骨折

治験責任医師からの報告。本被験者はポーランドの 3[redacted] 歳男性であり，米国アッヴィ社の ABT-494（ウパダシチニブ）の治験でウパダシチニブが投与され，多発骨折を発現した。

Event 1 の臨床経過：

関連する病歴は，強直性脊椎炎，現喫煙者（1 日 2 箱を 18 年間）及び現飲酒者（1 日 2 杯未満）であった。

被験者は投与 14 週時までは盲検下で治験に参加していた。投与開始から 100 日後，被験者は第 2 ピリオドに移行し，ウパダシチニブの非盲検投与を開始した。

投与開始から 109 日後，被験者は多発骨折を発現した。投与開始から 188 日後，多発骨折は消失した。

投与開始から 110 日後，被験者は 8 m の高さから転落し，多発骨折のため入院した。骨折部位は，第 7 胸椎，第 8 胸椎，第 10 胸椎，第 6 頸椎横突起，左第 1～第 6 肋骨，右第 1，第 2 及び第 6 肋骨，右眼窩壁，右上顎洞前後下壁，鼻骨，及び右頬弓であり，全身に挫傷が認められた。発現時，被験者はアルコールの影響を受けていた。被験者は痛みを訴えており，保存療法が開始された。投与開始から 110 日後，被験者は脊椎を安定させるために，頸椎装具を装着した。投与開始から 116 日後，被験者は退院帰宅し，更なる治療のため耳鼻咽喉科に回された。

投与開始から 118 日後，被験者は鼻骨整復を受けた。被験者の全身状態は良好であり，出血の徴候もなかったため，退院帰宅した。

投与された薬剤は，パラセタモール kabi，poltram，ketonal，sulfarinol，フラグミン 5000，natrium chloratum braun ecoflac plus，cyclo 3 fort，zinnat，skudexa 及び controloc であった。

被験者番号 [redacted]

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	片側錯感覚

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	頭位性回転性めまい

治験責任医師からの報告。本被験者はスウェーデンの 4[redacted] 歳男性であり，米国アッヴィ社の ABT-494（ウパダシチニブ）の治験でウパダシチニブが投与され，良性発作性頭位性回転性めまい症及び右半身の錯感覚を発現した。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

関連する病歴は，強直性脊椎炎，元タバコ使用者（葉巻），現喫煙者（紙巻タバコ 1 日 10 本を 25 年間），現飲酒者（1 日 2 杯未満）であった。

被験者は投与 14 週時までは盲検下で治験に参加していた。投与開始から 99 日後，被験者は第 2 ピリオドに移行し，ウパダシチニブの非盲検投与を開始した。

投与開始から 254 日後，被験者は良性発作性頭位性回転性めまい症及び右半身の錯感覚を発現した。

投与開始から 209 日後，被験者は発作性回転性めまい（非重篤）を発現した。

投与開始から 254 日後，被験者は頭痛，回転性めまい，眼振，右手の錯感覚を伴い入院した。多角的な診断検査を行った。Dix-Hallpike 法は陽性であった。投与開始から 258 日後，被験者は退院した。

投与開始から 267 日後，被験者は同じ症状で再入院し，同日退院した。回転性めまいに対して Epley 法を 2 回行った。投与開始から 281 日後，被験者に対する治験薬の投与が中止された。

投与された薬剤はロスバスタチンであった。

被験者番号 [redacted]

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event

Preferred term	大動脈拡張

治験責任医師からの報告。本被験者は英国の 4[redacted] 歳男性であり，米国アッヴィ社の ABT-494（ウパダシチニブ）の治験でウパダシチニブが投与され，上行大動脈拡張を発現した。

Event 1 の臨床経過：

関連する病歴は，強直性脊椎炎，元喫煙者（紙巻タバコ 1 日 20 本を 15 年間），縦隔リンパ節肥大，左横隔膜挙上症，軽度の現飲酒者及び大麻の大量使用者（10 年間）であった。

被験者は投与 14 週時までは盲検下で治験に参加していた。投与開始から 113 日後，被験者は第 2 ピリオドに移行し，ウパダシチニブの非盲検投与を開始した。

投与開始から 183 日後，被験者は上行大動脈拡張を発現した。

本事象の発現に先立ち，被験者は投与開始から 99 日後に投与 14 週時に予定されていた脊椎 MRI を行ったところ，短軸径が 15 mm の顕著な上縦隔リンパ節が偶発的に認められたため，胸部 CT 検査を行うこととした。

投与開始から 183 日後，被験者に胸部 CT を行った結果，上行大動脈が 49 mm に拡張し，24×16 mm の単純嚢胞又はリンパ節が認められたが，無症状であった。該当の結節は投与開始の 8 年前に行った CT 検査でも認められており，短軸径が 9 mm であった。その際に行われた心エコー検査での大動脈弁の評価では，管状の上行大動脈が 3.06 cm に拡張していた。大動脈の大きさは投与開始の 8 年前から顕著に変化した印象がなかったため，特に介入を必要としなかった。

被験者番号 [redacted]

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event

Preferred term	関節周囲炎

治験責任医師からの報告。本被験者はチェコ共和国の 6[redacted] 歳男性であり，米国アッヴィ社の ABT-494（ウパダシチニブ）の治験でウパダシチニブが投与され，肩関節周囲炎を発現した。

Event 1 の臨床経過：

関連する病歴は，強直性脊椎炎，右膝半月板損傷，右側変形性膝関節症（グレード 2），右膝半月板損傷外科手術，左側変形性股関節症（グレード 3），脊椎疼痛症候群（頸椎，胸椎，腰椎），高コレステロール血症，非喫煙者，現飲酒者（1 日 2 杯未満）であった。また，被験者は理学療法による併用療法を投与開始から 191 日後から現在まで行っている。

被験者は投与 14 週時までは盲検下で治験に参加していた。投与開始から 95 日後，被験者は第 2 ピリオドに移行し，ウパダシチニブの非盲検投与を開始した。

投与開始から 187 日後，被験者は肩関節周囲炎を発現した。

本事象に先立って，被験者は投与開始から 183 日後から投与開始から 188 日後まで胃腸炎（非重篤）を発現した。

投与開始から 187 日後，被験者は肩に痛みを感じるようになった。被験者は zaldiar 及び sirdalud で治療したが，痛みは消失しなかった。投与開始から 191 日後，被験者は入院し，肩の痛みの原因を探ったところ，胃腸炎による反応性関節炎の可能性（本事象の症状が胃腸炎の発現後に始まったため）は除外された。被験者は動悸を伴う肩の圧痛を訴え，検査時の能動的及び受動的可動域は制限されていた。また，関連する全身症状は認められなかった。画像診断の結果，肩関節周囲炎及び回旋筋腱板の変性変化が認められた。画像診断及び臨床検査評価から，反応性関節炎の診断は確定されず，肩の痛みは肩関節周囲炎によるものと結論付けられた。理学療法が開始された。投与開始から 197 日後，被験者は，右足首の腫脹を発現した。この腫脹は，静脈内輸液の水分過剰に続発したものであり，静脈内輸液終了後に消失した。投与開始から 205 日後，被験者は退院した。

治験責任医師によると，被験者の職業であるジムのインストラクターがリスク因子に含まれる。

投与された薬剤は，quajacuran 5%，novalgin，dimexol，トリメカイン 1%，neodolpasse，sirdalud，zaldiar 及び diclofenac duo であった。