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 4
2.7.1.1.1 製剤組成 5
2.7.1.1.2 溶出試験方法の概要 10
2.7.1.1.3 溶出規格の臨床的妥当性（R&D/21/0811） 12
2.7.1.2 *In Vitro – In Vivo* 相関（IVIVC）（R&D/20/1576） 13
2.7.1.2.1 45 mg 製剤用溶出試験方法を用いたウパダシチニブ製剤における IVIVC の開発 13
2.7.1.2.2 45 mg 市販用製剤のデータを用いた IVIVC の外部バリデーション 13
2.7.1.2.3 45 mg 市販用製剤と第 III 相試験で用いた 45 mg 臨床試験用製剤の同等性：溶出プロファイルを基にした IVIVC の適用 14
2.7.1.3 分析法 15
2.7.1.4 個々の試験結果の要約 16
2.7.1.4.1 M19-376 試験 16
2.7.1.4.2 M21-561 試験 18
2.7.1.5 ウパダシチニブ曝露における食事の影響の評価 19
2.7.1.6 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.1.7 付録 23

表一覧

表 2.7.1-1. 第 IIb 相試験で用いた臨床試験用製剤の組成 6
表 2.7.1-2. 臨床試験用製剤と市販用製剤の組成（45 mg，導入療法） 7
表 2.7.1-3. 臨床試験用製剤の組成（15 mg 及び 30 mg，維持療法） 9
表 2.7.1-4. 市販用製剤の組成（15 mg 及び 30 mg，維持療法） 10
表 2.7.1-5. HPMC 含量が異なる 30 mg 製剤の溶出プロファイルの類似性の比較 12
表 2.7.1-6. 45 mg 市販用製剤（SQB）における IVIVC モデルから予測された曝露量と M19-376 試験における曝露量の実測値の比較 14
表 2.7.1-7. 45 mg の市販用製剤と臨床試験用製剤の IVIVC モデル予測血漿曝露量の比較 15
表 2.7.1-8. 臨床試験で使用した濃度測定法 15

表 2.7.1-9. 絶食及び食後条件下におけるウパダシチニブ 45 mg 臨床試験用製剤に対する市販用製剤のバイオアベイラビリティ及びウパダシチニブ 45 mg 市販用製剤の食事の影響（3 例の外れ値を除く） 16
表 2.7.1-10. ウパダシチニブ 45 mg 市販用製剤と臨床試験用製剤の絶食及び食後条件下におけるバイオアベイラビリティの比較及びウパダシチニブ 45 mg 市販用製剤の食事の影響（3 例の外れ値を含む） 18
表 2.7.1-11. 絶食及び食後条件下でのウパダシチニブ 45 mg 製剤 1 錠投与時に対するウパダシチニブ 15 mg 製剤 3 錠投与時のバイオアベイラビリティ 19
表 2.7.1-12. ウパダシチニブ 30 mg 及び 45 mg 製剤における食事の影響：試験間比較 20

図一覧

図 2.7.1-1. ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg，30 mg 及び 45 mg 市販用製剤の溶出プロファイル 11
図 2.7.1-2. HPMC 含量が異なる（10%，15%，20%及び 35%）30 mg 製剤の溶出プロファイル 12
図 2.7.1-3. 45 mg 製剤用溶出試験方法での 45 mg の市販用製剤と臨床試験用製剤の溶出プロファイル（平均値 ± 標準偏差） 14
図 2.7.1-4. M19-376 試験で外れ値を示した被験者 3 例の個別血漿中ウパダシチニブ濃度推移 17

付録一覧

付録 A. カフェインのバリデーション成績 24
付録 B. デキストロメトルファン（血漿）のバリデーション成績 26
付録 C. デキストロメトルファン（尿）のバリデーション成績 28
付録 D. ミダゾラムのバリデーション成績 31
付録 E. オメプラゾール及び 5-ハイドロキシオメプラゾールのバリデーション成績 33
付録 F. ワルファリンのバリデーション成績 36

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
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
BE	bioequivalent	生物学的に同等
CD	crohn's disease	クローン病
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IL	interleukin	インターロイキン
IVIVC	*in vitro* - *in vivo* correlation	*in vitro* － *in vivo* 相関
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
MS/MS	tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
PsA	psoriatic arthritis	関節症性乾癬
NA	not applicable	該当なし
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SS	Substudy	サブスタディ
SQB	site qualification batch	施設確認用バッチ
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎

2.7.1.1 背景及び概観

ウパダシチニブ（ABT-494）は選択的で可逆的なヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）の阻害剤であり，中等症から重症の潰瘍性大腸炎（以下「UC」）の治療薬として開発中である。ウパダシチニブは JAK2 及び JAK3 よりも強く JAK1 を阻害し，JAK1 を阻害することにより，炎症性疾患への関与が知られているインターロイキン（以下「IL」）-2，IL-6，IL-7，IL15，インターフェロンγなどの多くの炎症誘発性サイトカインのシグナルをブロックする。ウパダシチニブは，このような炎症誘発性サイトカインのパスウェイの修飾を通して，免疫介在性炎症性疾患に対する有効な治療薬として期待される。

ウパダシチニブは既存治療で効果不十分な関節リウマチ（以下「RA」）に対する治療薬として，国内，米国や欧州を含む世界各国で承認されている。また，本邦では既存治療で効果不十分な関節症性乾癬（以下「PsA」）及びアトピー性皮膚炎（以下「AD」）に対する治療薬として承認されている。更に，強直性脊椎炎（以下「AS」）は現在申請中であり，クローン病（以下「CD」），X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，巨細胞性動脈炎，高安動脈炎，白斑及び化膿性汗腺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，UC 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，導入療法において 45 mg 1 日 1 回投与，維持療法において 30 mg 又は 15 mg 1 日 1 回投与である。市販用 15 mg，30 mg 及び 45 mg 製剤はそれぞれ商業用ロゴがある紫色，赤色及び黄色の錠剤であり，Sligo（アイルランド）のアッヴィの製造施設で製造される。

UC に対するウパダシチニブの臨床開発では，導入療法期（第 IIb 相試験 Substudy［以下「SS」］1 及び第 III 相試験 SS 2）及び維持療法期（第 III 相試験 SS 3）を含む第 IIb / III 相試験（M14-234 試験），第 III 相導入療法試験（M14-675 試験），並びに第 III 相長期継続投与試験（M14-533 試験）を実施した。

第 IIb 相試験（M14-234 試験 SS1）においては，7.5 mg 1 日 1 回，15 mg 1 日 1 回，30 mg 1 日 1 回及び 45 mg 1 日 1 回投与した。第 III 相導入療法試験（M14-234 試験 SS2 及び M14-675 試験）においては，45 mg 1 日 1 回投与した。第 III 相維持療法試験（M14-234 試験 SS3）及び第 III 相長期継続投与試験（M14-533 試験）においては，15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回投与した。また，7.5 mg 1 日 1 回投与に関しては，M14-234 試験 SS1 で 7.5 mg 1 日 1 回投与で臨床反応が認められた被験者に対して，M14-234 試験 SS3 においても 7.5 mg 1 日 1 回投与した。

第 IIb 相試験（M14-234 試験 SS1）で用いた 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg 製剤は，RA 患者を対象とした第 III 相臨床試験で用いた製剤と同じ製剤を用い，45 mg 1 日 1 回投与に関しては，15 mg 製剤 1 錠と 30 mg 製剤 1 錠を用いた。

第 III 相導入療法試験（M14-234 試験 SS2 及び M14-675 試験）においては，45 mg 1 日 1 回投与には 45 mg 製剤を用いた。第 III 相維持療法試験（M14-234 試験 SS3）においては，15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回投与にはそれぞれ 15 mg 製剤及び 30 mg 製剤を用いた。第 III 相試験で用いた 45 mg，30 mg 及び 15 mg 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，素錠の組成は市販用製剤と同一の製剤であった。また，第 III 相維持療法試験で用いた 15 mg 及び 30 mg 製剤は，PsA 患者を対象とした第 III 相臨床試験で用いた製剤と同じ製剤を用いた。

第 III 相導入療法試験で用いた臨床用 45 mg 製剤と市販用 45 mg 製剤に関しては，「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づくと，この処方変更水準は B 水準となり，溶出試験で同等性が示されたことから，臨床試験用製剤と市販用製剤は，生物学的に同等な製剤であることが確認された（CTD 2.3.P.2 項）。また，M19-376 試験において，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後の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（外れ値を除く，2.7.1.4 項）。更に，臨床及び市販用 45 mg 製剤の同等性は，確立したレベル A の *in vitro* - *in vivo* 相関（以下「IVIVC」）より予測した血漿中濃度からも支持された（2.7.1.2.3 項）。

第 III 相維持療法試験で用いた臨床試験用製剤（15 mg 及び 30 mg）と市販用製剤（15 mg 及び 30 mg）は，PsA 及び AD の承認申請時に提出した溶出試験結果，並びに絶食下及び高脂肪/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。

M21-561 試験成績より，絶食及び高脂肪/高カロリー食後条件下のいずれにおいても，ウパダシチニブ 15 mg 製剤 3 錠とウパダシチニブ 45 mg 製剤 1 錠は生物学的に同等であることが示された。また，7.5 mg 製剤，15 mg 製剤及び 30 mg 製剤は，RA，PsA 及び AD の承認申請時に提出した溶出試験結果より，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

第 IIb 相試験（M14-234 試験 SS1）で用いた臨床試験用製剤の組成を表 2.7.1-1 に示す（RA 申請時の CTD 記載内容と同じ）。第 III 相導入療法試験で用いた臨床用 45 mg 製剤（ER19P），IVIVC で用いた 45 mg 製剤（ER19Y）及び市販用 45 mg 製剤（ER19）の組成を表 2.7.1-2 に示す。なお，ER19Y は，現在 CD 患者を対象とした第 III 相試験で用いている製剤である。ER19P と ER19Y は同一の素錠で色のみが異なる製剤である。第 III 相維持療法試験で用いた 15 mg と 30 mg の臨床試験用製剤及び市販用製剤の組成をそれぞれ表 2.7.1-3 及び表 2.7.1-4 に示す。第 III 相試験で用いたいずれの製剤（15 mg，30 mg 及び 45 mg）も，市販用製剤とは非機能性のコーティングの組成のみが異なり，素錠の組成は同一の製剤であった。

45 mg 製剤に関する製剤開発の詳細は CTD モジュール 3 に示す。15 mg 及び 30 mg 製剤に関する製剤開発の詳細は RA 申請時の CTD モジュール 3 に示す。

表 2.7.1-1. 第 IIb 相試験で用いた臨床試験用製剤の組成

Component	Function	ER9 7.5 mg		ER7 15 mg		ER8 30 mg	
		Amount (mg)/Tablet	% (w/w) in Tablet[a]	Amount (mg)/Tablet	% (w/w) in Tablet[a]	Amount (mg)/Tablet	% (w/w) in Tablet[a]
Upadacitinib Hemihydrate[b]	Active	7.68	1.60	15.36	3.20	30.71	6.40
Microcrystalline Cellulose	[redacted]						
Mannitol							
Tartaric Acid							
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s							
Colloidal Silicon Dioxide							
Magnesium Stearate							
Uncoated Tablet Weight[c]							
Opadry II Yellow 85F32450	[redacted]						
Total Tablet Weight		494		494		494	

a. Each ingredient expressed as a percentage of the total core weight.

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

c. Any difference from total is due to rounding.

表 2.7.1-2. 臨床試験用製剤と市販用製剤の組成（45 mg，導入療法）

Component	Function	ER19P (Phase 3 UC)		ER19Y (IVIVC/Phase 3 CD)[a]		ER19 (Commercial)	
		Amount (mg)/Tablet	% (w/w) in Tablet[b]	Amount (mg)/Tablet	% (w/w) in Tablet[b]	Amount (mg)/ Tablet	% (w/w) in Tablet[b]
Upadacitinib Hemihydrate[c]	Active	46.1	9.60	46.1	9.60	46.1	9.60
Microcrystalline Cellulose							
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s							
Water, Purified[d]							
Amount of Granulation per Tablet[e]							
Microcrystalline Cellulose							
Mannitol							
Tartaric Acid							
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s							
Colloidal Silicon Dioxide/Silica, Colloidal Anhydrous							
Magnesium Stearate							

表 2.7.1-2. 臨床試験用製剤と市販用製剤の組成（45 mg，導入療法）（続き）

Component	Function	ER19P (Phase 3 UC)		ER19Y (IVIVC/Phase 3 CD)[a]		ER19 (Commercial)	
		Amount (mg)/Tablet	% (w/w) in Tablet[b]	Amount (mg)/Tablet	% (w/w) in Tablet[b]	Amount (mg)/Tablet	% (w/w) in Tablet[b]
Uncoated Tablet Weight[e]		[redacted]					
Opadry II Purple 85F100091	[redacted]						
Opadry II Yellow 85F32450							
Opadry II Yellow 85F120063							
Water, Purified[d]							
Total Tablet Weight[e]		494		494		493	

UC = Ulcerative Colitis; CD = Crohn's Disease

a. ER19Y was used in developing the IVIVC presented in this submission.

b. Each ingredient expressed as a percentage of the total core weight.

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

d. Removed during processing.

e. Any differences from totals due to rounding.

表 2.7.1-3. 臨床試験用製剤の組成（15 mg 及び 30 mg，維持療法）

Component	Function	15 mg ER17Y		30 mg ER18Y	
		Amount (mg)/Tablet	% (w/w) in Tablet[a]	Amount (mg)/Tablet	% (w/w) in Tablet[a]
Upadacitinib Hemihydrate[b]	Active	15.4	3.20	30.7	6.40
Microcrystalline Cellulose					
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s					
Water, Purified[c]					
Amount of Granulation per Tablet[d]					
Microcrystalline Cellulose					
Mannitol					
Tartaric Acid (Powdered)					
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s					
Colloidal Silicon Dioxide/Silica, Colloidal Anhydrous					
Magnesium Stearate					
Uncoated Tablet Weight[d]					
Opadry II Yellow 85F32450					
Water, Purified[c]					
Total Tablet Weight[d]		494		494	

a. Each ingredient expressed as a percentage of the total core weight.
b. Equivalent amount of hemihydrate to free base tablet strength.
c. Removed during processing.
d. Any differences from totals due to rounding.

表 2.7.1-4. 市販用製剤の組成（15 mg 及び 30 mg，維持療法）

Component	Function	15 mg ER17		30 mg ER18	
		Amount (mg)/Tablet	% in Tablet[a]	Amount (mg)/Tablet	% in Tablet[a]
[redacted]					
Upadacitinib Hemihydrate[b]	Active	15.4	3.20	30.7	6.40
Microcrystalline Cellulose [redacted]					
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s					
Water, Purified[c]					
Amount of Granulation per Tablet[d]					
Microcrystalline Cellulose [redacted]					
Mannitol					
Tartaric Acid (Powdered)					
Hypromellose 2208, 3550 mPa·s					
Colloidal Silicon Dioxide/Silica, Colloidal Anhydrous					
Magnesium Stearate					
Uncoated Tablet Weight[d]					
Opadry II Purple 85F100091					
Opadry II Red 85F150093					
Water, Purified[c]					
Total Tablet Weight[d]		494		494	

a. Each ingredient expressed as a percentage of the total core weight.
b. Equivalent amount of hemihydrate to free base tablet strength.
c. Removed during processing.
d. Any differences from totals due to rounding.

2.7.1.1.2 溶出試験方法の概要

当初，45 mg 製剤の溶出試験方法は 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg 製剤と同様な方法[redacted]を適用しようとした。しかしな

がら，本法は 45 mg 製剤からの放出が不完全であったため，適用することができなかった。新たに開発した溶出試験方法及び妥当性に関しての詳細は CTD モジュール 3 に記載した。

本溶出試験方法において，他の低含量の製剤と同様に，45 mg 製剤においてもほぼ完全に製剤から放出されることが示された（図 2.7.1-1）。

図 2.7.1-1. ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg，30 mg 及び 45 mg 市販用製剤の溶出プロファイル



本溶出試験方法においても旧法と同様に，30 mg 製剤での[redacted]含量の違い（[redacted]）による *in vivo* での挙動の違い（M15-868 試験：RA 申請時に提出済み）を反映するような溶出プロファイルが得られている（図 2.7.1-2 及び表 2.7.1-5）。

図 2.7.1-2. [redacted] 含量が異なる（[redacted]）30 mg 製剤の溶出プロファイル



表 2.7.1-5. [redacted]含量が異なる 30 mg 製剤の溶出プロファイルの類似性の比較

Sample Name	Bioequivalence to ER18Y based on M15-868	f_2 values
ER18Y ([redacted])	Commercial Formulation/Reference	Reference
ER21Y ([redacted])	Non-BE	[redacted]
ER22Y ([redacted])	Non-BE	[redacted]
ER23Y ([redacted])	Non-BE	[redacted]

2.7.1.1.3 溶出規格の臨床的妥当性（R&D/21/0811）

レベル A の IVIVC を確立し，45 mg 製剤の溶出規格（目標溶出プロファイルの±[redacted]）でのウパダシチニブ曝露を予測した。目標溶出プロファイルは 132 錠の錠剤（11 バッチ，各バッチ 12 錠）の平均実測値から定めた。規格の上限及び下限から予想される AUC の差異は -15% から +6%，C_{max} の差異は -11% から +14% であった。予測された曝露の差異は AUC で 20%未満，C_{max} で 25%未満であり，これらの変動範囲では臨床上影響を及ぼさないことが，ウパダシチニブの UC 患者における導入療法期の有効性及び安全性に関する曝露 - 反応関係から示されている（R&D/20/1628）。したがって，本溶出規格内のロットにおいては，一貫した安全性と有効性プロファイルを得ることができると考えられた。

2.7.1.2 *In Vitro* - *In Vivo* 相関（IVIVC）（R&D/20/1576）

2.7.1.2.1 45 mg 製剤用溶出試験方法を用いたウパダシチニブ製剤における IVIVC の開発

第 III 相試験で用いた 45 mg 製剤，市販用 15 mg 及び 30 mg 製剤及び [redacted] の含量を変えて *in vitro* 放出特性を変化させた 30 mg 製剤を評価した複数の第 I 相試験の成績を用いて，レベル A の線形 IVIVC 数値式を確立した。

in vitro 溶出時間とカットオフ時間（t_{cutoff}）10 時間を考慮した *in vivo* における吸収時間との間の線形な相関関係を用いて，*in vitro* における薬物放出と *in vivo* における吸収とを関連づけた。IVIVC を確立するために 5 種の製剤（30 mg 製剤 ［ER18Y, ER22Y, ER23Y］，15 mg 市販用製剤［ER17］，45 mg 製剤［ER19Y］）を内部バリデーションとして用い，もうひとつの製剤（30 mg 市販用製剤［ER18］）を外部バリデーションとして用いた。ウパダシチニブ C_{max} 及び AUC における実測値と予測値の予測誤差（percent prediction errors ［% PE］）の絶対値は，内部バリデーションとして用いた全ての製剤で 15%未満であり，内部バリデーション製剤の平均% PE と外部バリデーション製剤の% PE も 10%未満であった。また，得られたモデルは leave-one-out の手法，すなわち，6 製剤のうち 1 つの製剤を外部バリデーションとして用い，その他を内部バリデーションとする方法を用いてクロスバリデーションした。本クロスバリデーションにおいても，% PE は 15%未満であった。

確立したレベル A の線形 IVIVC 数値式は，FDA ガイダンス及び EMA の規制ガイダンス文書のバリデーション基準を満たしている [1,2]。

2.7.1.2.2 45 mg 市販用製剤のデータを用いた IVIVC の外部バリデーション

開発した IVIVC モデルの 45 mg 製剤への予測性能を，生物学的同等性試験（M19-376 試験）で評価した 45 mg 市販用製剤（市販用製剤の施設確認用バッチ［site qualification batch 「SQB」］）を用いて示した。IVIVC モデルから予測された曝露量と M19-376 試験における曝露量の実測値の比較を表 2.7.1-6 に示す。M19-376 試験のデータは IVIVC モデル開発には用いなかったにもかかわらず，IVIVC モデルから予測された曝露量は M19-376 試験における曝露量の実測値の 15%以内であった。本成績は IVIVC モデルの更なるバリデーションであり，また，本 IVIVC がウパダシチニブ 45 mg 製剤へも適用可能であることが示されている。

表 2.7.1-6. 45 mg 市販用製剤（SQB）における IVIVC モデルから予測された曝露量と M19-376 試験における曝露量の実測値の比較

Pharmacokinetic Parameter(units)	Geometric Mean: Predicted (Test)	Geometric Mean: Study M19-376 Observed Results (Reference)	Predicted Difference
C_{max} (ng/mL)	76.9	86.3	12%
AUC_{inf} (ng•h/mL)	689	721	5%

SQB = Site Qualification Batch

Subject [redacted] was excluded from geometric mean calculations due to zero concentrations at all time points.

Cross reference: R&D/20/1576

2.7.1.2.3 45 mg 市販用製剤と第 III 相試験で用いた 45 mg 臨床試験用製剤の同等性：溶出プロファイルを基にした IVIVC の適用

開発した IVIVC を用いて，45 mg 市販用製剤と第 III 相試験で用いた 45 mg 臨床試験用製剤を投与したときのウパダシチニブ血漿曝露量を予測した（R&D/21/0811）。45 mg 製剤用溶出試験方法における，45 mg の市販用製剤と臨床試験用製剤の溶出プロファイルを図 2.7.1-3 に示す。

IVIVC に基づくと，市販用製剤のウパダシチニブ血漿曝露量は臨床試験用製剤と 2%以内の差であることが予測された（表 2.7.1-7）。本成績より，両製剤は生物学的に同等であると考えられた。

図 2.7.1-3. 45 mg 製剤用溶出試験方法での 45 mg の市販用製剤と臨床試験用製剤の溶出プロファイル（平均値 ± 標準偏差）



Cross reference: R&D/21/0811

表 2.7.1-7. 45 mg の市販用製剤と臨床試験用製剤の IVIVC モデル予測血漿曝露量の比較

Pharmacokinetic Parameter(units)	Geometric Mean		Predicted Difference
	45 mg Commercial Formulation (Test)	45 mg Phase 3 Formulation (Reference)	
C_{max} (ng/mL)	76.9	75.5	2%
AUC_{inf} (ng•h/mL)	689	696	1%

Cross reference: R&D/21/0811

2.7.1.3 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。薬物相互作用試験で用いた基質のバリデーション成績に関しては，付録 C（カフェイン），付録 D（デキストロメトルファン血漿），付録 E（デキストロメトルファン尿），付録 F（ミダゾラム），付録 G（オメプラゾール及び 5-ハイドロキシオメプラゾール），付録 H（ワルファリン）に示した。

表 2.7.1-8. 臨床試験で使用した濃度測定法

Validation report	Matrix	Analyte	Report Site	Study
c-da-rd12654-val-lcms-pla * c-da-rd160683-update-lcms-plasma * c-da-rd181039-update-val-lcms-pla *	Plasma	upadacitinib	AbbVie Inc.	M14-234 M14-675 M19-139 M19-376
c-da-17bas0220-val-lcms-pla * c-da-rd180266-xval-lcms-pla *	Plasma	upadacitinib	WuXi AppTec	M14-234 M14-675
c-da-p1560-val-lcms-pla-caffeine	Plasma	caffeine	PPD Lab.	M19-139
c-da-p668-val-lcms-pla-dextromethorphan	Plasma	dextromethorphan	PPD Lab.	M19-139
c-da-p600-val-lcms-urn-dextromethorphan	Urine	dextromethorphan dextrorphan	PPD Lab.	M19-139
c-da-p1626-val-lcms-pla-midazolam	Plasma	midazolam	PPD Lab.	M19-139
c-da-p1009-update-lcms-pla-omeprazole	Plasma	omeprazole 5-hydroxyomeprazole	PPD Lab.	M19-139
c-da-p1044-val-update5-lcms-pla-warfarin	Plasma	(R)-warfarin (S)-warfarin	PPD Lab.	M19-139

*：RA 申請時に提出済み

2.7.1.4 個々の試験結果の要約

2.7.1.4.1 M19-376 試験

M19-376 試験は，68 例の健康被験者を対象とした，非盲検，無作為化，4 期，4 シークエンスの単回投与クロスオーバー第 I 相試験であり， 第 III 相試験で用いた 45 mg 臨床試験用製剤（ER19P）に対する 45 mg 市販用製剤（ER19）のバイオアベイラビリティを，高脂肪/高カロリー食後条件下及び絶食条件下において評価した。また，本試験においては，45 mg 市販用製剤に対する高脂肪/高カロリー食の影響も評価した。

本試験においては，ひとつ若しくは複数の投与期の全測定時点で，定量下限（lower limit of quantitation［LLOQ］）未満若しくは LLOQ 付近のウパダシチニブ濃度を有する被験者が 3 例（被験者番号 [redacted]，[redacted] 及び [redacted]）いることが報告されており，本評価ではこの 3 例の外れ値を除いて評価した（表 2.7.1-9）。その結果，外れ値を除いた場合，絶食及び高脂肪/高カロリー食後いずれの条件下においても，45 mg 市販用製剤は 45 mg 臨床試験用製剤と生物学的に同等であることが示された。また，ウパダシチニブ市販予定製剤を高脂肪/高カロリー食後条件下で投与したとき，絶食条件下で投与したときと比較して，C_{max} は 60%，AUC_{inf} は 26%高値を示した。

表 2.7.1-9. **絶食及び食後条件下におけるウパダシチニブ 45 mg 臨床試験用製剤に対する市販用製剤のバイオアベイラビリティ及びウパダシチニブ 45 mg 市販用製剤の食事の影響（3 例の外れ値を除く）**

Regimens **Test vs. Reference**	**Pharmacokinetic Parameter(units)**	**Point Estimate**	**CI90 Lower**	**CI90 Upper**
Regimen B Market-Image vs. Regimen A Phase 3 Formulation **(Both under Fasting Conditions)**	C_{max} (ng/mL)	0.975	0.918	1.036
	AUC_t (ng•h/mL)	0.992	0.954	1.030
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	0.987	0.950	1.026
Regimen D Market-Image vs. Regimen C Phase 3 Formulation **(Both after High-Fat/High-Calorie Meal)**	C_{max} (ng/mL)	1.019	0.971	1.070
	AUC_t (ng•h/mL)	0.989	0.962	1.017
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	0.985	0.958	1.012
Regimen D Market-Image (High-Fat/High-Calorie Meal) vs. Regimen B Market-Image (Fasting) **(Food Effect Assessment)**	C_{max} (ng/mL)	1.596	1.511	1.685
	AUC_t (ng•h/mL)	1.272	1.225	1.321
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	1.258	1.212	1.307

CI = Confidence Interval

Cross reference: Study M19-376 CSR-Table 6

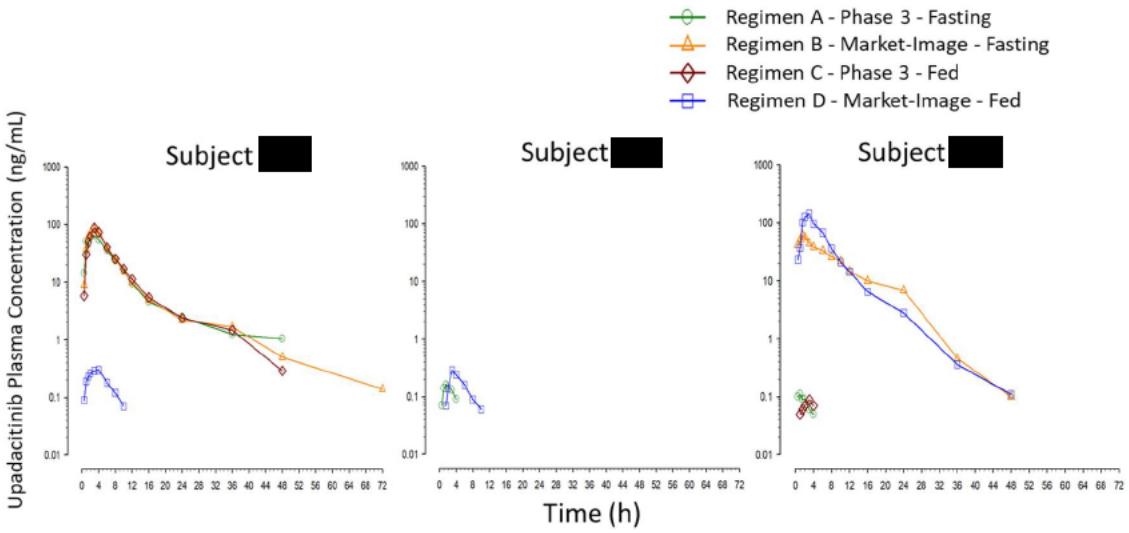
M19-376 試験で外れ値を示した被験者 3 例の個別血漿中ウパダシチニブ濃度推移を図 2.7.1-4 に示す。

この 3 例の外れ値に関しては，M19-376 試験における記録（試験実施，治験薬供給，調剤，モニタリング，有害事象，検体採取，薬物濃度分析）を詳細に調査したが，これらの被験者が非常に低い血漿曝露を示したことを説明できるような治験計画書からの逸脱，有害事象などを特

定することはできず，この 3 例が外れ値を示した理由は不明であった（R&D/21/0858）。また，製造/製剤特性データから堅牢で一貫した製剤の品質が示されていること及びこれまでに得られているデータを踏まえると，45 mg 製剤の品質の問題がこれらの低い曝露量を示した原因である可能性は除外されると考えられた（R&D/21/1124）。

なお，3 例の外れ値を含むバイオアベイラビリティの比較は表 2.7.1-10 に示す。

図 2.7.1-4.　　M19-376 試験で外れ値を示した被験者 3 例の個別血漿中ウパダシチニブ濃度推移



For Subject [redacted], upadacitinib plasma concentrations were lower than the LLOQ for all timepoints in Regimens B and C.
Cross reference: Study M19-376 CSR Figure 5

表 2.7.1-10. ウパダシチニブ 45 mg 市販用製剤と臨床試験用製剤の絶食及び食後条件下におけるバイオアベイラビリティの比較及びウパダシチニブ 45 mg 市販用製剤の食事の影響（3 例の外れ値を含む）

Regimens **Test vs. Reference**	**Pharmacokinetic Parameter(units)**	**Point Estimate**	**CI90 Lower**	**CI90 Upper**
Regimen B Market-Image vs. Regimen A Phase 3 Formulation **(Both under Fasting Conditions)**	C_{max} (ng/mL)	1.164	0.957	1.416
	AUC_t (ng•h/mL)	1.224	0.978	1.532
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	1.206	0.962	1.512
Regimen D Market-Image vs. Regimen C Phase 3 Formulation **(Both after High-Fat/High-Calorie Meal)**	C_{max} (ng/mL)	1.008	0.817	1.242
	AUC_t (ng•h/mL)	0.999	0.805	1.240
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	0.840	0.689	1.023
Regimen D Market-Image (High-Fat/High-Calorie Meal) vs. Regimen B Market-Image (Fasting) **(Food Effect Assessment)**	C_{max} (ng/mL)	1.356	1.109	1.658
	AUC_t (ng•h/mL)	1.072	0.876	1.313
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	1.070	0.885	1.293

CI = Confidence Interval

Cross reference: Study M19-376 CSR Table 7

2.7.1.4.2 M21-561 試験

M21-561 試験は，60 例の健康被験者を対象とした，非盲検，無作為化，4 期，4 シークエンス，多施設の単回投与クロスオーバー第 I 相試験であり， 高脂肪/高カロリー食後条件下及び絶食条件下において，ウパダシチニブ 15 mg 製剤（ER17）3 錠としてウパダシチニブを 45 mg 投与したときのバイオアベイラビリティをウパダシチニブ 45 mg 製剤（ER19）1 錠と比較して評価した。その結果，絶食及び高脂肪/高カロリー食後条件下のいずれにおいても，ウパダシチニブ 15 mg 製剤（ER17）3 錠とウパダシチニブ 45 mg 製剤（ER19）1 錠は生物学的に同等であることが示された（表 2.7.1-11）。

表 2.7.1-11. 絶食及び食後条件下でのウパダシチニブ 45 mg 製剤 1 錠投与時に対するウパダシチニブ 15 mg 製剤 3 錠投与時のバイオアベイラビリティ

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter (units)	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen A vs. B	C_{max} (ng/mL)	95.1	93.0	1.023	0.943, 1.110
	AUC_t (ng•h/mL)	792	763	1.037	0.989, 1.088
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	812	785	1.034	0.983, 1.089
	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	573	541	1.059	0.993, 1.130
	AUC_{12-72} (ng•h/mL)	209	210	0.998	0.914, 1.090
Regimen C vs. D	C_{max} (ng/mL)	125	138	0.905	0.846, 0.969
	AUC_t (ng•h/mL)	958	950	1.008	0.961, 1.057
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	969	965	1.004	0.962, 1.049
	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	757	762	0.993	0.938, 1.052
	AUC_{12-72} (ng•h/mL)	192	175	1.098	1.005, 1.199

Regimen A: Single 45 mg dose administered as three 15 mg tablets of upadacitinib formulation (ER17) under fasting condition (test for B).
Regimen B: Single 45 mg upadacitinib tablet formulation (ER19) administered under fasting conditions. (Reference for A).
Regimen C: Single 45 mg dose administered as three 15 mg tablets of upadacitinib formulation (ER17) after high-fat/high-calorie meal. (Test for D).
Regimen D: Single 45 mg upadacitinib tablet formulation (ER19) administered after high-fat/high-calorie meal. (Reference for C).
Cross reference: Study M21-561 CSR Table 9

本試験においては，ひとつの投与期の全測定時点で，LLOQ 未満のウパダシチニブ濃度を有する被験者が 1 例（被験者番号 [redacted]）いることが報告された。この外れ値に関しては，M21-561 試験における記録（試験実施，治験薬供給，調剤，モニタリング，有害事象，検体採取，薬物濃度分析）を詳細に調査したが，この被験者が非常に低い血漿曝露を示したことを説明できるような治験計画書からの逸脱，有害事象などを特定することはできず，この 1 例が外れ値を示した理由は不明であった（R&D/21/1105）。また，45 mg 製剤の品質の問題がこの外れ値に関連している可能性も除外されると考えられた（R&D/21/1124）。

2.7.1.5 ウパダシチニブ曝露における食事の影響の評価

UC 患者を対象とした第 III 相試験においては，ウパダシチニブ 15 mg，30 mg 及び 45 mg 製剤は，いずれも食事の有無に関係なく投与された。ウパダシチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす高脂肪/高カロリー食の影響は，30 mg 市販用製剤に関しては M15-878 試験（RA 申請時に提出済み）において，第 III 相試験で用いた 45 mg 臨床試験用製剤（ER19Y）に関しては M16-

094 試験（RA 申請時に提出済み）において，45 mg 市販用製剤に関しては M19-376 試験において評価された。各試験における食事の影響に関する要約を表 2.7.1-12 に示す。高脂肪/高カロリー食後条件下でウパダシチニブを投与することにより，ウパダシチニブの AUC_{inf} は約 30%，C_{max} は 18%から 60%増加することが認められた。

45 mg 製剤においては，ウパダシチニブ AUC_{inf} に対する高脂肪/高カロリー食の影響は M16-094 試験と M19-376 試験でほぼ同程度であった（約 30%）。一方，ウパダシチニブ C_{max} に対する高脂肪/高カロリー食の影響は M16-094 試験（18%：臨床試験用製剤）より M19-376 試験（60%：市販用製剤）で大きかった。注意すべき点としては，M19-376 試験において，第 III 相試験で用いた臨床試験用製剤（ER19P）の高脂肪/高カロリー食による C_{max} 増加は約 50%であり（絶食下及び高脂肪/高カロリー食後の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 88.4 ng/mL 及び 134 ng/mL），市販用製剤と同程度の食事の影響であった。ウパダシチニブ C_{max} に対する高脂肪/高カロリー食の影響に関して，2 つの試験間でその影響が異なる理由は不明であったが，M16-094 試験で評価した製剤（ER19Y）も M19-376 試験で評価した製剤（ER19P 及び ER19）も素錠の組成が同じであることを考慮すると，試験毎のばらつきである可能性が考えられた。

表 2.7.1-12. ウパダシチニブ 30 mg 及び 45 mg 製剤における食事の影響：試験間比較

Study (Dose)	Regimens	Pharmacokinetic Parameter(units)	Point Estimate	CI90 Lower	CI90 Upper
Study M15-878 (30 mg ER)	Regimen A vs. Regimen B	C_{max} (ng/mL)	1.389	1.280	1.508
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	1.293	1.230	1.358
Study M16-094 (45 mg ER)	Regimen C vs. Regimen D	C_{max} (ng/mL)	1.176	1.053	1.314
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	1.301	1.227	1.379
Study M19-376[a] (45 mg ER)	Regimen E vs. Regimen F	C_{max} (ng/mL)	1.596	1.511	1.685
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	1.258	1.212	1.307

a. Outlier observations from three subjects ([redacted], [redacted] and [redacted] are excluded.

Regimen A: Single 30 mg dose of upadacitinib market-image formulation (ER18) administered after high-fat/high-calorie meal (Regimen C in the CSR).

Regimen B: Single 30 mg dose of upadacitinib market-image formulation (ER18) administered under fasting conditions (Regimen B in the CSR).

Regimen C: Single dose of upadacitinib 45 mg strength tablet (ER19Y) administered after high-fat/high-calorie meal (Regimen C in the CSR).

Regimen D: Single dose of upadacitinib 45 mg strength tablet (ER19Y) administered under fasting conditions (Regimen A in the CSR).

Regimen E: Single 45 mg dose of upadacitinib market-image ER formulation administered after high-fat/high-calorie meal (Regimen D in the CSR).

Regimen F: Single 45 mg dose of upadacitinib market-image formulation administered under fasting conditions (Regimen B in the CSR).

Cross reference: Study M15-878 CSR Table 7, Study M16-094 CSR Table 7, Study M19-376 CSR Table 6

ウパダシチニブ曝露に対する食事の影響の機序

徐放性（ER）製剤を高脂肪食摂取後に投与すると，絶食条件下での投与と比較して，ウパダシチニブの血漿曝露量の増加が認められたが，速放性（IR）製剤では認められていない（RA 申請時 CTD2.7.1.2.1 項）。ウパダシチニブの IR 製剤の AUC に食事の影響が認められないことは，ウパダシチニブ自体の吸収は食事摂取により影響を受けないことを示している。そのため，ER 製剤で食後条件下と絶食条件下での投与に認められた血漿曝露量の差は，剤形の違いに関連し，膜透過性及び溶解性共に高いと考えられるウパダシチニブ自体に関連していない。

製剤開発中に得られた成績では，IR 製剤と比較し，ER 製剤の総曝露量は約 25%低いことが示されている。IVIVC（in vitro－in vivo 相関）を検討した試験では，放出がより遅い製剤は，AUC が減少する傾向が認められている（M15-868 試験，RA 申請時に提出済み）。

ER 製剤については，吸収部位における投与製剤の滞留時間を長くすることで総曝露量が増加する。ウパダシチニブの ER 製剤は非崩壊錠である。高脂肪／カロリー食摂取後は，胃内容排出の大幅な遅れにより，消化管上部での通過時間が延長し，その結果，吸収部位での本薬の吸収増加を促進すると考えられている。

さらに，絶食下条件下と比較し，食後条件下の投与では胃内 pH の上昇により，高脂肪食はおそらく放出制御性賦形剤（HPMC，ヒドロキシプロピルメチルセルロース）の特性に影響を及ぼし，食事と共に投与すると ER 製剤の放出速度が増加すると考えられている。

要約すると，絶食条件下投与と比較して高脂肪食の食後投与で認められたウパダシチニブの曝露量の増加は，ウパダシチニブ ER 製剤の吸収部位での通過時間が延長すること及び放出制御性賦形剤への影響に起因すると考えられている。

UC 患者でのウパダシチニブ曝露に対する食事の影響の臨床的意義

UC 患者におけるウパダシチニブの安全性に関する曝露－反応解析より，ウパダシチニブ血漿曝露が増加したとしても，検討した曝露の範囲内で，種々の有害事象を有する被験者の割合の上昇傾向又は臨床検査値の意味のある変動の増加傾向は認められないことが示された（CTD 2.7.2.3.3.2.2 項及び 2.7.2.3.3.2.3 項）。したがって，絶食条件下ではなく食後条件下でウパダシチニブを投与し，より高いウパダシチニブ血漿曝露となったとしても，臨床的に大きな影響はないと考えられた。また，UC 患者を対象とした第 III 相試験において，ウパダシチニブは，食事に関係なく投与されており， 45 mg 市販用製剤は 45 mg 臨床試験用製剤と生物学的に同等であることが示されている。したがって，ウパダシチニブ 45 mg 市販用製剤においても，食事に関係なく投与することが適切であると考えられる。

2.7.1.6 全試験を通しての結果の比較と解析

健康被験者を対象に，絶食条件下でウパダシチニブ 45 mg 臨床試験用製剤（ER19Y）と 15 mg 及び 30 mg 臨床試験用製剤（それぞれ ER7 及び ER8）を 1 錠ずつ 45 mg として投与したときのバイオアベイラビリティは M16-094 試験において評価されており，同程度の AUC 及び C_{max} が得られることが示された（RA 申請時 CTD2.7.1）。また，同じく M16-094 試験において，ウパ

ダシチニブ 45 mg 臨床試験用製剤（ER19Y）を高脂肪/高カロリー食後条件下で投与したとき，絶食条件下で投与したときと比較して，C_{max} は 18%，AUC_{inf} は 30%の上昇が認められた。

M20-017 試験では，15 mg 及び 30 mg 製剤における臨床試験用製剤と市販用製剤のバイオアベイラビリティを評価した。本試験では，絶食条件下及び高脂肪/高カロリー食後条件下で，臨床試験用製剤（ER17Y 及び ER18Y）と市販用製剤（ER17 及び ER18）の生物学的同等性が示された（PsA 及び AD 申請時 CTD2.7.1）。また，用量換算した C_{max} 及び AUC の幾何平均値及びその 90%信頼区間を用いて，15 mg 市販用製剤（ER17）と 30 mg 臨床試験用製剤（ER18Y）の相対的バイオアベイラビリティを評価し，両製剤を投与後の用量で標準化した曝露量は同等であることが示された（AD 申請時 CTD2.7.1）。

M19-376 試験においては，ウパダシチニブ 45 mg 市販用製剤（ER19）と 45 mg 臨床試験用製剤（ER19P）の生物学的同等性が示され，また，ウパダシチニブ市販予定製剤を高脂肪/高カロリー食後条件下で投与したとき，絶食条件下で投与したときと比較して，C_{max} は 60%，AUC_{inf} は 26%高値を示した（2.7.1.4.1）。

M21-561 試験成績より，絶食及び高脂肪/高カロリー食後条件下のいずれにおいても，ウパダシチニブ 15 mg 製剤（ER17）3 錠とウパダシチニブ 45 mg 製剤（ER19）1 錠は生物学的に同等であることが示され，45 mg 製剤と 15 mg 製剤は互換使用が可能であると考えられた。また，7.5 mg 製剤，15 mg 製剤及び 30 mg 製剤は，RA，PsA 及び AD の承認申請時に提出した溶出試験結果より，生物学的に同等な製剤であることが確認されている。したがって，45 mg 製剤は 7.5 mg 製剤，15 mg 製剤及び 30 mg 製剤のいずれとも互換使用が可能であると考えられた。

参考文献

1. FDA 1997: Guidance for Industry. Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). September 1997.
2. EMA 2014: Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1). 2014.

2.7.1.7 付録

付録 A. カフェインのバリデーション成績

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Quantitation of Caffeine and 1,7-Dimethylxanthine in Human Plasma via UPLC® with MS/MS Detection (c-da-p1560-val-lcms-pla-caffeine)
Method description	Method for quantitation of caffeine in human plasma using supported liquid extraction and HPLC-MS/MS quantitation
Materials used for standard calibration curve and concentration (% purity)	Caffeine Lots: J (100%), K0K210 (99.9%), R04330 (99.8%)
Validated assay range	25.0 to 25000 ng/mL
Material used for QCs and concentration (% purity)	Caffeine Lots: J (100%), K0K210 (99.9%), R04330 (99.8%)
Minimum required dilutions (MRDs)	NA
Source and lot of reagents	NA
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$

Validation parameters	**Method Validation Summary**	**Caffeine**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# std calibrators from LLOQ to ULOQ	8 (p1560 Addendum 2: Table 1A-1)
	% bias from LLOQ to ULOQ	-6.63 to 4.77% (p1560 Addendum 2: Table 1A-1)
	%CV from LLOQ to ULOQ	2.80 to 9.54% (p1560 Addendum 2: Table 1A-1)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	% bias in 4 QCs	-2.82 to 3.25% (p1560 Addendum 2: Table 2A)
	Inter-batch %CV	≤ 3.98% (p1560 Addendum 2: Table 2A)
	Total Error (TE)	NA

PA (peak area); LLOQ (lower limit of quantitation); ULOQ (upper limit of quantitation); NA (not applicable)

table continues on the next page…

付録 A　　カフェインのバリデーション成績（続き）

	Caffeine
Selectivity & matrix effect	No significant interfering peaks noted in blank human plasma samples in 6 lots (p1560 Addendum 2: Table 4A-1) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 11.3% (p1560 Addendum 2: Table 4A-3)
Interference & specificity	2 concentrations: -5.49 to 6.58% bias in QCs spiked with midazolam, α-hydroxymidazolam, omeprazole and 5-hydroxyomeprazole (p1560 Addendum 2: Table 8A-1) 2 concentrations: -1.34 to -0.117% bias in QCs spiked with dextromethorphan, dextrorphan, losartan, losartan acid, (R)- & (S)-warfarin (p1560 Addendums 2: Table 8A-2) No significant impact (p1560: Table 19A)
Hemolysis effect	1 lot at 2 concentrations: 0.771 to 5.16% bias (p1560: Table 15A)
Lipemic effect	1 lot at 2 concentrations: -0.280 to 3.63% bias (p1560: Table 16A)
Dilution linearity & hook effect	5-fold dilution from 1000 ng/mL: 8.16% bias (p1560: Table 6A) 10-fold dilution from 50000 ng/mL: 7.11% bias (p1560: Table 6A)
Bench-top/process stability	24.01h RT plasma stability: -8.87 to 3.77% bias, CV ≤ 2.89% (p1560 Addendum 2: Table 6A) 175.12h RT post processing stability: -4.81 to 7.65% bias; CV ≤ 5.71% (p1560: Table 10A)
Freeze-Thaw stability	-20°C: at F/T 5, -6.34 to 4.81% bias; CV ≤ 2.97% (p1560 Addendum2: Table 5A)
Long-term storage	691 days at -20°C; -6.15 to -2.63% bias (p1560 Addendum 2: Table 7A)
Parallelism	NA
Carry over	<20% of LLOQ PA following ULOQ (p1560 Addendum 2: page10)

PA (peak area); LLOQ (lower limit of quantitation); ULOQ (upper limit of quantitation); NA (not applicable)
RT (room temperature); F/T (freeze/thaw)

付録 B. デキストロメトルファン（血漿）のバリデーション成績

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Determination of Dextromethorphan, Dextrorphan, 3-Methoxymorphinan, and 3-Hydroxymorphinan in Human Plasma by LC/MS/MS (c-da-p668-val-lcms-pla-dextromethorphan)
Method description	Method for quantitation of dextromethorphan in human plasma using β-glucuronidase hydrolysis followed by liquid-liquid extraction and HPLC-MS/MS quantitation
Materials used for standard calibration curve and concentration (% purity)	Dextromethorphan Lot I (USP)
Validated assay range	0.0500 to 50.0 ng/mL
Material used for QCs and concentration (% purity)	Dextromethorphan Lot I (USP)
Minimum required dilutions (MRDs)	NA
Source and lot of reagents	NA
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$

Validation parameters	Method Validation Summary	Dextromethorphan
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# std calibrators from LLOQ to ULOQ	10 (p668: Table 2A)
	% bias from LLOQ to ULOQ	-3.00 to 2.04% (p668: Table 2A)
	%CV from LLOQ to ULOQ	1.70 to 8.94% (p668: Table 2A)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	% bias in 4 QCs	-0.786 to 4.77% (p668: Table 4A)
	Inter-batch %CV	≤ 9.59% (p668: Table 4A)
	Total Error (TE)	NA

table continues on next page…

付録 B　　デキストロメトルファン（血漿）のバリデーション成績（続き）

	Dextromethorphan
Selectivity & matrix effect	No significant chromatographic peaks detected in 6 lots (p668: pages 10-11; p668 Addendum VII: Table 5A-1; p668 Addendum X: Table 2A-1; p668 Addendum XI: Table 3A-1, Table 3A-2) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 11.9% (p668 Addendum III: Table 3A) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 6.47% (p668 Addendum IV: Table 2A) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 7.74% (p668 Addendum V: Table 3A) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 22.1% (p668 Addendum X: Table 2A-2) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 8.08% (p668 Addendum XI: Tables 3A-3 & 3A-4)
Interference & specificity	No interference from caffeine, 1,7-dimethylxanthine, midazolam, α-hydroxymidazolam, tolbutamide, carboxytolbutamide, hydroxytolbutamide, omeprazole, 5-hydroxyomeprazole, (R)- & (S)-warfarin, 7-hydroxywarfarin (P668 Addendum III Table 1A-1, Table 1A-2) No interference from acetaminophen, acetylsalicylic acid, salicylic acid, ibuprofen, naproxen, caffeine, chlorpheniramine, and pseudoephedrine (p668 Addendum V: Table 8A) No significant impact (p668 pages 11-12)
Hemolysis effect	1 lot at 2 concentrations: -5.36 to 1.23% bias (p668 Addendum V: Table 9A)
Lipemic effect	1 lot at 2 concentrations: -0.977 to 3.91% bias (p668 Addendum XI: Table 1A-1)
Dilution linearity & hook effect	dilution at 1.50 and 100 ng/mL: -2.79 to -1.86% bias (p668: Table 5A)
Bench-top/process stability	25h RT plasma stability: -5.47 to -1.04% bias, CV ≤ 6.54% (p668: Table 8A) 130.25h RT post processing stability: -11.5 to 3.96% bias; CV ≤ 6. 22% (p668 Addendum II: Table 1A)
Freeze-Thaw stability	-20°C: at F/T 7, -1.83 to 9.51% bias (p668 Addendum IX: Table 1A)
Long-term storage	491 days at -20°C; -7.91 to -6.07% bias (p668 Addendum VII: Table 1A)
Parallelism	NA
Carry over	at acceptable level (p668: pages 15-16)

PA (peak area); LLOQ (lower limit of quantitation); ULOQ (upper limit of quantitation); NA (not applicable);
RT (room temperature); F/T (freeze thaw)

付録 C. デキストロメトルファン（尿）のバリデーション成績

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Determination of Dextromethorphan, Dextrorphan, 3-Methoxymorphinan, and 3-Hydroxymorphinan in Human Urine by LC/MS/MS (c-da-p600-val-lcms-urn-dextromethorphan)	
Method description	Method for quantitation of dextromethorphan and dextrorphan in human urine using liquid-liquid extraction and HPLC-MS/MS quantitation	
Materials used for standard calibration curve and concentration (% purity)	Dextromethorphan lots: I (USP)	Dextrorphan lots: 118H4610 (>99%)
Validated assay range	1.00 to 1000 ng/mL	20.0 to 20000 ng/mL
Material used for QCs and concentration (% purity)	Dextromethorphan lots: I (USP)	Dextrorphan lots: 118H4610 (>99%)
Minimum required dilutions (MRDs)	NA	
Source and lot of reagents	NA	
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$	None

Validation parameters	**Method Validation Summary**	**Dextromethorphan**	**Dextrorphan**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# std calibrators from LLOQ to ULOQ	10 (p600; Table 2A)	10 (p600; Table 2B)
	% bias from LLOQ to ULOQ	-3.14 to 5.55% (p600; Table 2A)	-3.74 to 4.34% (p600; Table 2B)
	%CV from LLOQ to ULOQ	1.36 to 6.71% (p600; Table 2A)	1.29 to 4.83% (p600; Table 2B)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	% bias in 5 QCs	-4.65 to 1.27% (p600; Table 4A)	-4.87 to -0.847% (p600; Table 4B)
	Inter-batch %CV	≤ 8.55% (p600; Table 4A)	≤ 5.91% (p600; Table 4B)
	Total Error (TE)	NA	NA

table continues on next page…

付録 C　　デキストロメトルファン（尿）のバリデーション成績（続き）

	Dextromethorphan	Dextrorphan
Selectivity & matrix effect	No significant chromatographic peaks detected in 6 lots (p600 Addendum VII: Table 5A-1). No significant chromatographic peaks detected (p600 Addendum X: Table 2A-1) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 13.3% (p600 Addendum VII: Table 5A-2) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 6.62% (p600 Addendum X: Table 2A-3)	No significant chromatographic peaks detected in 6 lots (p600 Addendum VII: Table 5B-1) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 3.46% (p600 Addendum VII: Table 5B-2) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 2.79% (p600 Addendum X: Table 2B-2)
Interference & specificity	No interference from caffeine, 1,7-dimethyl-xanthine, tolbutamide, carboxytolbutamide, and hydroxytolbutamide (p600 Addendum III: Table 2A-1, Table 2A-2, Table 2A-3) No interference from midazolam and α-hydroxymidazolam (p600 Addendum V: Table 3A) No interference from acetaminophen, caffeine, pseudoephedrine, ibuprofen, naproxen, chlorpheniramine, acetylsalicylic acid, ethinyl estradiol, norethindrone, norgestrel (p600 Addendum VII: Table 2A) No interference from omeprazole, omeprazole sulfone, 5-hydroxyomeprazole (p600 Addendum VIII: Table 1A) No interference from warfarin and 7-hydroxy warfarin (p600 Addendum X: Table 4A-1, Table 4A-2, Table 4A-3) No interference from losartan and E3174 (p600 Addendum XI: Table 3A)	No interference from caffeine, 1,7-dimethy-lxanthine, tolbutamide, carboxytolbutamide, and hydroxytolbutamide (p600 Addendum III: Table 2B-1, Table 2B-2, Table 2B-3) No interference from midazolam and α-hydroxymidazolam (p600 Addendum V: Table 3B) No interference from acetaminophen, caffeine, pseudoephedrine, ibuprofen, naproxen, chlorpheniramine, acetylsalicylic acid, ethinyl estradiol, norethindrone, norgestrel (p600 Addendum VII: Table 2B) No interference from omeprazole, omeprazole sulfone, 5-hydroxyomeprazole (p600 Addendum VIII: Table 2B) No interference from warfarin and 7-hydroxy warfarin (p600 Addendum X: Table 4B-1, Table 4B-2, Table 4B-3) No interference from losartan and E3174 (p600 Addendum XI: Table 3B)
Specificity	No significant impact (P600: pages 11-12) No significant chromatographic peaks detected (p600: Table 6A; p600 Addendum X: Table 3A-1, Table 3A-2)	No significant impact (P600: pages 11-12) No significant chromatographic peaks detected (p600: Table 6B; p600 Addendum X: Table 3B)
Hemolysis effect	NA	NA
Lipemic effect	NA	NA

table continues on next page…

付録 C　　デキストロメトルファン（尿）のバリデーション成績（続き）

	Dextromethorphan	Dextrorphan
Dilution linearity & hook effect	dilution at 37.5 and 2000 ng/mL: -11.9 to 4.89% bias (p600: Table 5A)	dilution at 750 and 40000 ng/mL: -11.5 to -0.921% bias (p600: Table 5B)
Bench-top/process stability	70.25h RT plasma stability: -6.29 to 1.36% bias, CV ≤ 5.00% (p600 Addendum V: Table 4A) 120h RT post processing stability: -5.63 to -0.543% bias, CV ≤ 11.7% (p600: Table 9A)	70.25h RT plasma stability: -5.07 to 2.36% bias, CV ≤ 5.31% (p600 Addendum V: Table 4B) 120h RT post processing stability: -4.94 to -2.86% bias, CV ≤ 4.50% (p600: Table 9B)
Freeze-Thaw stability	-20°C: at F/T 6, -6.04 to -5.22% bias; CV ≤ 8.25% (p600: Table 7A)	-20°C: at F/T 6, -6.86 to 0.0692% bias; CV ≤ 3.07% (p600: Table 7B)
Long-term storage	492 days at -20°C; -0.516 to 5.17% bias (p600 Addendum I: Table 1A)	492 days at -20°C; 0.824 to 2.08% bias (p600 Addendum I: Table 1B)
Parallelism	NA	NA
Carry over	<20% of LLOQ PA following ULOQ (p600 pages 15-16)	

PA (peak area); LLOQ (lower limit of quantitation); ULOQ (upper limit of quantitation); NA (not applicable);
RT (room temperature); F/T (freeze/thaw)

付録 D. ミダゾラムのバリデーション成績

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Quantitation of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (c-da-p1626-val-lcms-pla-midazolam)
Method description	Method for quantitation of midazolam and 1-hydroxymidazolam in human plasma using supported liquid extraction and HPLC-MS/MS quantitation
Materials used for standard calibration curve and concentration (% purity)	Midazolam Lots: F0 G152 (99.3%), F0H195 (99.8%)
Validated assay range	0.100 to 100 ng/mL
Material used for QCs and concentration (% purity)	Midazolam Lots: F0 G152 (99.3%), F0H195 (99.8%)
Minimum required dilutions (MRDs)	NA
Source and lot of reagents	NA
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$

Validation parameters	**Method Validation Summary**	**Midazolam**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# std calibrators from LLOQ to ULOQ	8 (p1626 Addendum 2: Table 2A-1)
	% bias from LLOQ to ULOQ	-2.35 to 5.95% (p1626 Addendum 2: Table 2A-1)
	%CV from LLOQ to ULOQ	2.40 to 8.18% (p1626 Addendum 2: Table 2A-1)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	% bias in 5 QCs	0.277 to 3.56% (p1626 Addendum 2: Table 3A)
	Inter-batch %CV	No inter-batch %CV available Intra %CV ≤ 5.61% (p1626 Addendum 2: Table 3A)
	Total Error (TE)	NA

PA (peak area); LLOQ (lower limit of quantitation); ULOQ (upper limit of quantitation); NA (not applicable)

table continues on next page...

付録 D　　ミダゾラムのバリデーション成績（続き）

	Midazolam
Selectivity & matrix effect	No significant chromatographic peaks detected in 6 lots (p1626 Addendum 2: Table 8A-1) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 8.68% (p1626 Addendum 2: Tables 8A-2)
Interference & specificity	2 concentrations; -3.16 to 12.8% bias from 1,7-dimethylxanthine, omeprazole, 5-hydroxyomeprazole, dextromethorphan, dextrorphan, losartan, E-3174, R- & S-warfarin (p1626 Addendum 2: Table 9A-1 and 9A-2) No significant chromatographic peaks detected (p1626: Table 19A)
Hemolysis effect	1 lot at 2 concentrations: 0.578 to 1.82% bias (p1626: Table 15A)
Lipemic effect	1 lot at 2 concentrations: 0.420 to 2.83% bias (p1626: Table 16A)
Dilution linearity & hook effect	5-fold dilution from 40.0 ng/mL: -1.02% bias (p1626: Table 6A) 10-fold dilution from 200 ng/mL: -5.93% bias (p1626: Table 6A)
Bench-top/process stability	24.33h RT plasma stability: -3.84 to 1.85% bias, CV ≤ 4.13% (p1626: Table 9A) 139.87h RT post processing stability: -6.42 to -3.31% bias, CV ≤ 5.01% (p1626: Table 10A)
Freeze-Thaw stability	-20°C: at F/T 6, -3.28 to -3.06% bias; CV ≤ 2.60% (p1626 Addendum 2: Table 5A-1)
Long-term storage	2428 days at -20°C; 1.72 to 6.01% bias; CV ≤ 5.04% (p1626 Addendum 2: Table 7A-1)
Parallelism	NA
Carry over	<20% of LLOQ PA following ULOQ (p1626; Addendum2 page 13)

PA (peak area); LLOQ (lower limit of quantitation); ULOQ (upper limit of quantitation); NA (not applicable);
RT (room temperature); F/T (freeze/thaw)

付録 E. オメプラゾール及び 5-ハイドロキシオメプラゾールのバリデーション成績

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Quantitation of Omeprazole, Omeprazole Sulfone, and 5-Hydroxy-omeprazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (c-da-p1009-update-lcms-pla-omeprazole)	
Method description	Method for quantitation of OME and 5-OH-OME in human plasma using protein precipitation extraction and HPLC-MS/MS quantitation	
Materials used for standard calibration curve and concentration (% purity)	OME Lot I0F081 (99.9%)	5-OH-OME Lot 1042-100A1 (97.8%)
Validated assay range	1.00 to 1000 ng/mL	1.00 to 1000 ng/mL
Material used for QCs and concentration (% purity)	OME Lot I0F081 (99.9%)	5-OH-OME Lot 1042-100A1 (97.8%)
Minimum required dilutions (MRDs)	NA	
Source and lot of reagents	NA	
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$	Linear, $1/x^2$

Validation parameters	**Method Validation Summary**	**OME**	**5-OH-OME**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# std calibrators from LLOQ to ULOQ	8 (Table 2A)	8 (Table 2C)
	% bias from LLOQ to ULOQ	-2.86 to 3.64% (Table 2A)	-1.98 to 2.59% (Table 2C)
	%CV from LLOQ to ULOQ	1.83 to 4.21% (Table 2A)	1.54 to 5.50% (Table 2C)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	% bias in 6 QCs	-3.89 to 1.61% (Table 4A-1)	0.282 to 5.99% (Table 4C-1)
	Inter-batch %CV	≤ 7.35% (Table 4A-1)	≤ 10.9% (Table 4C-1)
	Total Error (TE)	NA	NA

PA (peak area); LLOQ (lower limit of quantitation); ULOQ (upper limit of quantitation); NA (not applicable)
OME (omeprazole); 5-OH-OME (5-hydroxyomeprazole)
table continues on next page…

付録 E　　オメプラゾール及び 5-ハイドロキシオメプラゾールのバリデーション成績（続き）

	OME	5-OH-OME
Selectivity & matrix effect	No significant chromatographic peaks in 6 lots (p1009: Table 13A-1) No significant chromatographic peaks in 12 lots (p1009 Addendum 6: Table 2A-1) No significant chromatographic peaks in 6 lots (p1009 Addendum 9: Table 3A-1) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 7.35% (p1009: Table 13A-2) 12 lots, 1 concentration; CV ≤ 6.47% (p1009 Addendum 6: Table 2A-2) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 1.69% (p1009 Addendum 9: Table 3A-2)	No significant chromatographic peaks in 6 lots (p1009: Table 13C-1; p1009 Addendum 4: Table 9C-1) No significant chromatographic peaks in 12 lots (p1009 Addendum 6: Table 2B-1) No significant chromatographic peaks in 6 lots (p1009 Addendum 9: Table 3C-1) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 12.5% (p1009: Table 13C-2) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 9.02% (p1009 Addendum 4: Table 9C-2) 12 lots, 1 concentration; CV ≤ 11.4% (p1009 Addendum 6: Table 2B-2) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 3.54% (p1009 Addendum 9: Table 3C-2)
Interference & specificity	No interference from acetylsalicylic acid, salicylic acid, ibuprofen, naproxen, caffeine, chlorpheniramine, pseudoephedrine, acetaminophen (p1009: Table 15A) No interference from losartan potassium, losartan carboxylic acid, dextromethorphan, dextrorphan, caffeine, 1,7-dimethylxanthine, ethinyl estradiol, levonorgestrel, norethindrone (p1009 Addendum 2: Table 1A) No interference from warfarin, midazolam, 1-hydroxy-midazolam (p1009 Addendum 3: Table 4A) No interference from metoprolol, α-hydroxy-metoprolol (p1009 Addendum 7: Table 5A) No interference from flurbiprofen, flurbiprofen acyl-β-D-Glucuronide (p1009 Addendum 8: Table 5A) No significant chromatographic peaks (p1009: Table 14A)	No interference from acetylsalicylic acid, salicylic acid, ibuprofen, naproxen, caffeine, chlorpheniramine, pseudoephedrine, acetaminophen (p1009: Table 15C) No interference from losartan potassium, losartan carboxylic acid, dextromethorphan, dextrorphan, caffeine, 1,7-dimethylxanthine, ethinyl estradiol, levonorgestrel, norethindrone (p1009 Addendum 2: Table 1C) No interference from warfarin, midazolam, 1-hydroxy-midazolam (p1009 Addendum 3: Table 4C) No interference from metoprolol, α-hydroxy-metoprolol (p1009 Addendum 7: Table 5B) No interference from flurbiprofen, flurbiprofen acyl-β-D-Glucuronide (p1009 Addendum 8: Table 5B) No significant chromatographic peaks (p1009: Table 14C)
Hemolysis effect	1 lot at 2 concentrations: 1.20 to 1.51% bias (p1009: Table 16A)	1 lot at 2 concentrations: 2.86 to 7.43% bias (p1009: Table 16C)
Lipemic effect	1 lot at 2 concentrations: 2.04 to 2.78% bias (p1009 Addendum 6: Table 4A)	1 lot at 2 concentrations: -2.79 to -1.48% bias (p1009 Addendum 6: Table 4B)

OME (omeprazole); 5-OH-OME (5-hydroxyomeprazole)

table continues on next page…

付録 E　　オメプラゾール及び 5-ハイドロキシオメプラゾールのバリデーション成績（続き）

	OME	5-OH-OME
Dilution linearity & hook effect	5-fold dilution from 30 and 2000 ng/mL: 4.42 to 6.17% bias (p1009 Table 5A)	5-fold dilution from 30 and 2000 ng/mL: 11.0 to 12.1% bias (p1009 Table 5C)
Bench-top/process stability	49.75h RT plasma stability: -0.694 to 2.19% bias, CV ≤ 3.01% (p1009: Table 8A) 127.75h 5°C post processing stability: -0.410 to 0.0775% bias, CV ≤ 4.44% (p1009: Table 10A)	49.75h RT plasma stability: -2.69 to 4.48% bias, CV ≤ 3.26% (p1009: Table 8C) 127.75h 5°C post processing stability: 3.33 to 5.26% bias, CV ≤ 1.51% (p1009: Table 10C)
Freeze-Thaw stability	-20°C: at F/T 5, -3.54 to -1.65% bias; CV ≤ 5.20% (p1009 Table 7A-1) -70°C: at F/T 5, -2.72 to -2.04% bias; CV ≤ 5.63% (p1009 Table 7A-2) -20°C: at F/T 6, -9.04 to -4.59% bias; CV ≤ 5.26% (p1009 Addendum 3: Table 1A) -20°C: at F/T 8, -10.7 to -3.50% bias; CV ≤ 4.17% (p1009 Addendum 6: Table 3A) -20°C: at F/T 5, -2.75 to -2.69% bias; CV ≤ 3.89% (p1009 Addendum 7: Table 1A)	-20°C: at F/T 5, 5.24 to 9.80% bias; CV ≤ 5.18% (p1009 Table 7C-1) -70°C: at F/T 5, 5.04 to 5.58% bias; CV ≤ 7.57% (p1009 Table 7C-2) -20°C: at F/T 6, -6.41 to -6.22% bias; CV ≤ 6.56% (p1009 Addendum 3: Table 1C) -20°C: at F/T 8, -10.7 to -7.85% bias; CV ≤ 12.9% (p1009 Addendum 6: Table 3B) -20°C: at F/T 5, -2.61 to -2.27% bias; CV ≤ 3.24% (p1009 Addendum 7: Table 1B)
Long-term storage	826 days at -20°C; -1.67 to 1.14% bias (p1009 Addendum 4: Table 1A) 826 days at -70°C; 0.689 to 6.26% bias (p1009 Addendum 4: Table 2A)	826 days at -20°C; -14.6 to -10.5% bias (p1009 Addendum 4: Table 1C) 826 days at -70°C; -8.46 to -6.57% bias (p1009 Addendum 4: Table 2C)
Parallelism	NA	NA
Carry over	Ranging from 0 to 60.4% of the LLOQ CALs and QCs; will be monitored and no impact on the data (p1009: page 15)	Ranging from 0 to 60.4% of the LLOQ CALs and QCs; will be monitored and no impact on the data (p1009: page 15)

PA (peak area); LLOQ (lower limit of quantitation); ULOQ (upper limit of quantitation); NA (not applicable)
OME (omeprazole); 5-OH-OME (5-hydroxyomeprazole); RT (room temperature); F/T (freeze/thaw)

付録 F. ワルファリンのバリデーション成績

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Quantitation of (R)-Warfarin and (S)-Warfarin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (c-da-p1044-val-update5-lcms-pla-warfarin)
Method description	Method for quantitation of (R)- & (S)-warfarin in human plasma using liquid-liquid extraction and HPLC-MS/MS quantitation
Materials used for standard calibration curve and concentration (% purity)	warfarin Lot I1 G072 (100%)
Validated assay range	5.00 to 1500 ng/mL
Material used for QCs and concentration (% purity)	warfarin Lot I1 G072 (100%)
Minimum required dilutions (MRDs)	NA
Source and lot of reagents	NA
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$

Validation parameters	**Method Validation Summary**	**(R)-warfarin**	**(S)-warfarin**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# std calibrators from LLOQ to ULOQ	8 (p1044; Table 2A)	8 (p1044; Table 2B)
	% bias from LLOQ to ULOQ	-2.79 to 4.63% (p1044; Table 2A)	-2.97 to 4.41% (p1044; Table 2B)
	%CV from LLOQ to ULOQ	2.01 to 4.25% (p1044; Table 2A)	2.72 to 4.52% (p1044; Table 2B)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	% bias in 6 QCs	-6.74 to 0.473% (p1044: Table 4A-2)	-6.78 to 1.38% (p1044: Table 4B-2)
	Inter-batch %CV	≤ 6.02% (p1044: Table 4A-2)	≤ 5.90% (p1044: Table 4B-2)
	Total Error (TE)	NA	NA

	(R)-warfarin	**(S)-warfarin**
Selectivity & matrix effect	No significant chromatographic peaks detected in 6 lots (p1044: Table 13A-1) No significant chromatographic peaks detected in 6 lots (p1044 Addendum 10: Table 6A-1) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 6.06% (p1044: Table 13A-2) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 13.6% (p1044 Addendum 10: Table 6A-2)	No significant chromatographic peaks detected in 6 lots (p1044: Table 13B-1) No significant chromatographic peaks detected in 6 lots (p1044 Addendum 10: Table 6B-1) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 5.84% (p1044: Table 13B-2) 6 lots, 1 concentration; CV ≤ 16.9% (p1044 Addendum 10: Table 6B-2)

table continues on next page…

付録 F　　ワルファリンのバリデーション成績（続き）

	(R)-warfarin	(S)-warfarin
Interference & specificity	No interference from acetylsalicylic acid, salicylic acid, ibuprofen, naproxen, caffeine, chlorpheniramine, pseudoephedrine, acetaminophen (p1044: Table 15A) No interference from omeprazole, 5-hydroxyomeprazole, midazolam, 1-hydroxymidazolam, ethinyl estradiol, norgestrel, norethindrone (p1044 Addendum 1: Table 3A-1 & Table 3A-2) No interference from metoprolol, α-hydroxy-metoprolol (p1044 Addendum 6: Table 4A) No interference from 1,7-dimethylxantine (p1044 Addendum 7: Table 1A) No significant chromatographic peaks (p1044: Table 14A-1)	No interference from acetylsalicylic acid, salicylic acid, ibuprofen, naproxen, caffeine, chlorpheniramine, pseudoephedrine, acetaminophen (p1044: Table 15B) No interference from omeprazole, 5-hydroxyomeprazole, midazolam, 1-hydroxymidazolam, ethinyl estradiol, norgestrel, norethindrone (p1044 Addendum 1: Table 3B-1 & Table 3B-2) No interference from metoprolol, α-hydroxy-metoprolol (p1044 Addendum 6: Table 4B) No interference from 1,7-dimethylxantine (p1044 Addendum 7: Table 1B) No significant chromatographic peaks (p1044: Table 14B-1)
Hemolysis effect	1 lot at 2 concentrations: -6.66 to -3.67% bias (p1044: Table 17A)	1 lot at 2 concentrations: -4.59 to -2.39% bias (p1044: Table 17B)
Lipemic effect	1 lot at 2 concentrations: -4.36 to 3.08% bias (p1044 Addendum 4: Table 1A)	1 lot at 2 concentrations: -4.85 to -0.189% bias (p1044 Addendum 4: Table 1B)
Dilution linearity & hook effect	5-fold dilution from 92.0 and 3000 ng/mL: -0.854% to 3.56% bias (p1044: Table 5A)	5-fold dilution from 92.0 and 3000 ng/mL: -2.08% to 4.28% bias (p1044: Table 5B)
Bench-top/process stability	26.5h RT plasma stability: -2.12 to 1.67% bias, CV ≤ 5.29% (p1044: Table 8A) 98.5h 4°C post processing stability: -5.51 to -2.62% bias, CV ≤ 3.60% (p1044: Table 10A)	26.5h RT plasma stability: -1.93 to 3.61% bias, CV ≤ 5.59% (p1044: Table 8B) 98.5h 4°C post processing stability: -4.98 to -1.53% bias, CV ≤ 3.76% (p1044: Table 10B)
Freeze-Thaw stability	-20°C: at F/T 5, -0.539 to 0.806% bias; CV ≤ 3.90% (p1044: Table 7A-1) -70°C: at F/T 5, -4.13 to -2.21% bias; CV ≤ 2.68% (p1044: Table 7A-2)	-20°C: at F/T 5, -0.847 to 3.13% bias; CV ≤ 4.36% (p1044: Table 7B-1) -70°C: at F/T 5, -1.75 to -1.56% bias; CV ≤ 2.96% (p1044: Table 7B-2)
Long-term storage	511 days at -20°C; -2.98 to -1.69% bias (p1044 Addendum 1: Table 1A-1) 511 days at -70°C; -4.93 to -2.87% bias (p1044 Addendum 1: Table 1A-2)	511 days at -20°C; -1.26 to 0.0816% bias (p1044 Addendum 1: Table 1B-1) 511 days at -70°C; -1.58 to -0.980% bias (p1044 Addendum 1: Table 1B-2)
Parallelism	NA	NA
Carry over	<20% of LLOQ PA following ULOQ (p1044 page 14)	

PA (peak area); LLOQ (lower limit of quantitation); ULOQ (upper limit of quantitation); NA (not applicable)
OME (omeprazole); OME-S (omeprazole sulfone); 5-OH-OME (5-hydroxyomeprazole); MDZ (midazolam); OH-MDZ (1-hydroxymidazolam); RT (room temperature); F/T (freeze/thaw)

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 5
2.7.2.2.1 M19-139 試験：チトクロム P450 基質の薬物動態に及ぼすウパダシチニブの影響を評価する薬物相互作用試験 5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.3.1 UC 患者における母集団薬物動態 7
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及び外的要因の影響 12
2.7.2.3.2.1 被験者集団の影響 12
2.7.2.3.2.2 体重の影響 12
2.7.2.3.2.3 年齢，人種及び性別の影響 12
2.7.2.3.2.4 肝機能障害の影響 13
2.7.2.3.2.5 腎機能障害の影響 14
2.7.2.3.2.6 併用薬の影響 14
2.7.2.3.2.6.1 併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響 14
2.7.2.3.2.6.2 ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響 15
2.7.2.3.3 曝露－反応解析 19
2.7.2.3.3.1 ウパダシチニブの血漿中曝露量と QT 間隔延長効果との相関関係及び UC 患者における投与量との関連性 19
2.7.2.3.3.2 有効性及び安全性に関する曝露－反応解析 20
2.7.2.3.3.2.1 第 IIb 相導入療法試験における曝露－反応解析及び第 III 相試験の導入療法における用量選択 20
2.7.2.3.3.2.2 第 IIb 及び III 相導入療法試験における曝露－反応解析及び導入療法における申請用量の妥当性 21
2.7.2.3.3.2.3 第 III 相維持療法試験における曝露－反応解析 27
2.7.2.3.3.2.4 第 IIb 及び III 相試験における曝露－反応解析の要約と導入療法及び維持療法における申請用量の妥当性 31
2.7.2.3.4 特殊集団，併用投与における用法・用量の妥当性 32

表一覧

表 2.7.2-1. ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与が CYP プローブ基質の薬物動態パラメータに及ぼす影響 6
表 2.7.2-2. PPK 解析における最終モデルのパラメータ推定値 9
表 2.7.2-3. UC 患者における定常状態での血漿中曝露量のモデル推定値（第 IIb 及び III 相導入療法試験） 10
表 2.7.2-4. 日本人及び外国人におけるウパダシチニブ血漿中曝露の定常状態におけるモデル推定値 13
表 2.7.2-5. ウパダシチニブ 45 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与が CYP プローブ基質の薬物動態パラメータに及ぼす影響 17
表 2.7.2-6. QT に関する曝露－反応解析での個別最高濃度と UC 患者における最も高い用量（導入療法期における 45 mg 1 日 1 回）及びそのワーストケースシナリオにおける C_{max} モデル推定値の比較 20
表 2.7.2-7. 臨床的寛解，内視鏡的改善，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び副腎皮質ステロイドから離脱した状態での臨床的寛解に達した被験者の割合（シミュレーションによる予測値） 29

図一覧

図 2.7.2-1. モデルから推定された C_{max} 及び C_{avg} に及ぼす共変量の影響 11
図 2.7.2-2. ウパダシチニブ CL/F 及び Vc/F に及ぼす副腎皮質ステロイド及びアミノサリチル酸の影響（個別パラメータの事後推定値） 15
図 2.7.2-3. 臨床的寛解及び改善，内視鏡的改善及び寛解に達した被験者の割合（実測値及びモデル推定値，Bio-IR 又は Non-bio-IR で層別，NRI） 23
図 2.7.2-4. 臨床的寛解及び改善，内視鏡的改善及び寛解に達した被験者の割合（シミュレーションによる予測値，Bio-IR 又は Non-bio-IR で層別） 24
図 2.7.2-5. ウパダシチニブ曝露量の四分位別に集計した投与 8 週時における安全性の結果 26
図 2.7.2-6. 臨床的寛解，内視鏡的改善，内視鏡的寛解，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び副腎皮質ステロイドから離脱した状態での臨床的寛解に達した被験者の割合（実測値及びモデル推定値，NRI） 28
図 2.7.2-7. ウパダシチニブ曝露量の四分位別に集計した投与 52 週時における安全性の結果 30

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
AUC	area under the plasma concentration-time curve	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
CD	Crohn's disease	クローン病
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
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
IL	interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LLN	lower limit of normal	正常下限
LOCF	last observation carried forward	欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法
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
SFS	stool frequency subscore	排便回数サブスコア
SS	Substudy	サブスタディ
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
Vc/F	apparent volume of distribution of central compartment	中央コンパートメントにおける見かけの分布容積
RBS	rectal bleeding subscore	直腸出血サブスコア

2.7.2.1 背景及び概観

ウパダシチニブ（ABT-494）は選択的で可逆的なヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）の阻害剤であり，中等症から重症の潰瘍性大腸炎（以下［UC］）の治療薬として開発中である。ウパダシチニブは JAK2 及び JAK3 よりも強く JAK1 を阻害し，JAK1 を阻害することにより，炎症性疾患への関与が知られているインターロイキン（以下「IL」）-2，IL-6，IL-7，IL15，インターフェロンγなどの多くの炎症誘発性サイトカインのシグナルを阻害する。ウパダシチニブは，このような炎症誘発性サイトカインパスウェイへの修飾を通して，免疫介在性炎症性疾患に対する有効な治療薬として期待される。

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（以下「RA」）に対する治療薬として，国内，米国や欧州を含む世界各国で，承認されている。また，本邦では既存治療で効果不十分な関節症性乾癬（以下「PsA」）及びアトピー性皮膚炎（以下「AD」）に対する治療薬として承認されている。更に，強直性脊椎炎（以下「AS」）は現在申請中であり，クローン病（以下「CD」），X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，巨細胞性動脈炎，高安動脈炎，白斑及び化膿性汗腺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。

本承認申請におけるウパダシチニブの用法・用量は，導入療法において 45 mg 1 日 1 回投与，維持療法において 30 mg 又は 15 mg 1 日 1 回投与である。

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いる。UC を対象とした開発においては，健康成人被験者を対象に，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回反復投与したとき，ウパダシチニブがチトクロム P450 基質の薬物動態に及ぼす影響を評価した薬物相互作用試験（M19-139 試験）を実施した。なお，ウパダシチニブの市販用製剤と UC 患者を対象とした第 IIb 及び 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（M19-376 試験）及びウパダシチニブの 45 mg 市販用製剤とウパダシチニブの 15 mg 市販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（M21-561 試験）の成績は 2.7.1 項に記載した。

UC に対するウパダシチニブの臨床開発では，導入療法期（第 IIb 相試験 Substudy［以下「SS」］1 及び第 III 相試験 SS 2）及び維持療法期（第 III 相試験 SS 3）を含む第 IIb / III 相試験（M14-234 試験），第 III 相導入療法試験（M14-675 試験），並びに第 III 相長期継続投与試験（M14-533 試験）を実施した。

M14-234 試験 SS1 においては，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象に，7.5 mg，15 mg，30 mg 及び 45 mg の用量でウパダシチニブを 1 日 1 回 8 週間投与したときの導入療法期における有効性及び安全性を評価した。M14-234 試験 SS2 及び M14-675 試験においては，45 mg の用量でウパダシチニブを 1 日 1 回 8 週間投与したときの導入療法期における有効性及び安全性を評価した。また，M14-234 試験 SS3 においては，15 mg 及び 30 mg の用量でウパダシチニブを 1 日 1 回投与したときの維持療法期における有効性及び安全性を評価した。

UC 患者におけるウパダシチニブの薬物動態及び曝露－反応関係に関しては，M14-234 試験及び M14-675 試験から得られたデータを用いて検討した。なお，第 III 相長期継続投与試験である

M14-533 試験ではウパダシチニブ濃度測定用の検体を採取していないため，M14-533 試験における薬物動態及び曝露－反応関係は検討していない。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 M19-139 試験：チトクロム P450 基質の薬物動態に及ぼすウパダシチニブの影響を評価する薬物相互作用試験

目的及び試験デザイン：男性及び女性健康成人被験者（N = 20）を対象に，ウパダシチニブを 45 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したとき，ウパダシチニブが各種チトクロム P450（CYP）プローブ基質の薬物動態に及ぼす影響を評価した。本試験は 2 つの期間で実施された。第 1 期では，投与 1 日目にミダゾラムを，投与 2 日目にカフェイン，ワルファリン，ビタミン K，オメプラゾール及びデキストロメトルファンを単回経口投与した。第 2 期では，投与 11 日目にミダゾラムを，投与 12 日目にカフェイン，ワルファリン，ビタミン K，オメプラゾール及びデキストロメトルファンを単回経口投与した。ウパダシチニブは，第 2 期の投与 1 – 10 日目及び投与 13 – 16 日目は標準朝食後に，投与 11 日目及び投与 12 日目は絶食条件下で経口投与した。なお，CYP 代謝酵素の誘導は 1 週間以内に最大に達すると考えられていることから [1, 2, 3, 4]，CYP 誘導効果を最大とするため，本試験においてウパダシチニブはカクテル基質併用投与の 10 日前から投与することとした。また，CYP プローブ基質投与の影響を最小とするため，第 1 期における最後の CYP プローブ基質投与と第 2 期における最初のウパダシチニブ投与の間には，6 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

結果及び結論：ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回反復投与が各 CYP プローブ基質の薬物動態に及ぼす影響について，バイオアベイラビリティの比の点推定値及び 90%信頼区間を表 2.7.2-1 に示す。

ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回反復投与によって，ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はわずかに低下し（それぞれ 25%及び 24%），デキストロメトルファンの C_{max} 及び AUC はわずかに上昇（それぞれ 30%及び 35%）したが，カフェイン及び S-ワルファリンの曝露量は影響を受けなかった（いずれの C_{max} 及び AUC も 1.04 から 1.18 の範囲内）。また，デキストルファンに対するデキストロメトルファンの尿中モル比は 53%上昇したが，オメプラゾールに対する 5-ヒドロキシオメプラゾールの AUC 比は影響を受けなかった（影響がないと考えられる 90%信頼区間は 0.8 から 1.25 の範囲内とした）。なお，デキストロメトルファンの C_{max} 及び AUC 並びにデキストルファンに対するデキストロメトルファンの尿中モル比に関しては，CYP2D6 の poor metabolizer を除いて解析しても，全被験者を解析対象としたときと同様な結果が得られた。

表 2.7.2-1. ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与が CYP プローブ基質の薬物動態パラメータに及ぼす影響

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
	Midazolam (CYP3A Probe Substrate)				
Administration with upadacitinib[a] vs. Administration without upadacitinib[b]	C_{max} (ng/mL)	16.7	22.2	0.753	0.686, 0.825
	AUC_t (ng•h/mL)	43.1	56.9	0.758	0.694, 0.829
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	44.7	59.0	0.757	0.694, 0.826
	Caffeine (CYP1A2 Probe Substrate)				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	C_{max} (ng/mL)	4880	4640	1.051	0.967, 1.142
	AUC_t (ng•h/mL)	49800	47800	1.040	0.960, 1.126
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	52300	50400	1.038	0.950, 1.134
	S-Warfarin (CYP2C9 Probe Substrate)				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	C_{max} (ng/mL)	631	535	1.180	1.050, 1.327
	AUC_t (ng•h/mL)	19600	17300	1.133	1.043, 1.230
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	22600	20100	1.121	1.045, 1.202
	Dextromethorphan (CYP2D6 Probe Substrate)				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	C_{max} (ng/mL)	1.65	1.27	1.299	1.126, 1.498
	AUC_t (ng•h/mL)	17.2	12.7	1.358	1.178, 1.567
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	19.7	14.6	1.348	1.177, 1.543
	Omeprazole				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	C_{max} (ng/mL)	381	491	0.776	0.575, 1.046
	AUC_t (ng•h/mL)	895	1040	0.863	0.713, 1.044
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	1050	1070	0.979	0.846, 1.132
	5-Hydroxy-Omeprazole				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	C_{max} (ng/mL)	312	377	0.828	0.696, 0.986
	AUC_t (ng•h/mL)	906	1030	0.881	0.790, 0.983
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	968	1040	0.933	0.871, 0.999

表 2.7.2-1. ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与が CYP プローブ基質の薬物動態パラメータに及ぼす影響（続き）

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
	Dextromethorphan to Dextrorphan Molar Urine Recovery Ratio (CYP2D6 Activity Marker)				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	DEM/DEX Ratio (0 – 12 h)	0.381	0.249	1.531	1.262, 1.857
	5-Hydroxy-Omeprazole to Omeprazole AUC Ratio (CYP2C19 Activity Marker)				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	M/P AUC_t Ratio	1.01	0.991	1.022	0.935, 1.117
	M/P AUC_{inf} Ratio	0.934	0.995	0.956	0.899, 1.017

a. Period 2 Day 11 (P2D11): midazolam 5 mg + upadacitinib 45 mg QD (test).
b. Period 1 Day 1 (P1D1): midazolam 5 mg (reference).
c. Period 2 Day 12 (P2D12): CYP cocktail (caffeine 200 mg + omeprazole 40 mg + warfarin 10 mg + dextromethorphan 30 mg) + upadacitinib 45 mg QD (test).
d. Period 1 Day 2 (P1D2): CYP cocktail (caffeine 200 mg + omeprazole 40 mg + warfarin 10 mg + dextromethorphan 30 mg) (reference).

Cross reference: Study M19-139 CSR Table 10

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

M14-234 試験及び M14-675 試験から得られたデータを用いて母集団薬物動態（以下「PPK」）解析を行い，UC 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/18/1079，R&D/20/1628 及び R&D/20/1629）。UC 患者におけるウパダシチニブの薬物動態は 2.7.2.3.1 項に，UC 患者と RA，AD，CD 患者及び健康被験者とのウパダシチニブの薬物動態の比較は 2.7.2.3.2.1 項に示す。また，UC 患者を対象に曝露－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結果を 2.7.2.3.3 項に示す。

2.7.2.3.1 UC 患者における母集団薬物動態

UC 患者を対象として，以下の 2 つの PPK 解析を実施した。

- 解析 1（R&D/18/1079）：UC 患者を対象とした第 IIb 相試験（M14-234 試験 SS1）から得られたデータと健康被験者及び RA，CD 及び AD 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験から得られたデータを用いて，PPK 解析を実施した。本解析は異なる患

者集団を含めてウパダシチニブ薬物動態を検討した最初の解析であり，また，本解析より第 II 相試験の曝露－反応解析に用いる血漿中曝露モデル推定値を得た。

- 解析 2（R&D/20/1628）：UC 患者を対象とした第 III 相導入療法試験（M14-234 試験 SS2 及び M14-675 試験）のデータが得られた後，先の解析 1 で用いた PPK 解析データセットに UC 患者を対象とした第 III 相導入療法試験から得られたデータを加えてより大きなデータセットに更新した。PPK 解析モデルは，先の PPK 解析（解析 1）で構築したモデルを基に更新した。更新したモデルを用いてウパダシチニブ薬物動態を検討し，共変量の影響を評価した。また，本更新モデルを用いて第 IIb/III 相試験の曝露－反応解析に用いる血漿中曝露モデル推定値を得た。

維持療法における PPK 解析に関しては，解析 2 で得られたモデルを最終モデルとして用いた（R&D/20/1629）。UC 患者における導入療法期及び維持療法期でのウパダシチニブ薬物動態の類似性を評価するために，解析 2 で用いた全てのデータに維持療法試験から得られたデータを加えたデータセットを作成し，全てのモデルパラメータを固定して，再実行した。

ウパダシチニブの徐放性製剤の薬物動態は，速放性製剤に関してはラグタイムを有する 1 次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，徐放性製剤に関して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。全体として，UC 患者を対象とした臨床試験におけるウパダシチニブ曝露はほぼ類似していた。

最終モデルに組み入れた統計的に有意な共変量は，見かけのクリアランス（以下「CL/F」）に対しては，クレアチニンクリアランス（以下「CrCL」），被験者集団，性別及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）であり，中央コンパートメントにおける見かけの分布容積（以下「Vc/F」）に対しては，性別及び体重であった。ベースラインにおける疾患重症度及び UC 患者特有の併用薬はウパダシチニブ薬物動態に対して大きな影響は与えなかった。

UC 患者のデータを用いて更新した最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-2. PPK 解析における最終モデルのパラメータ推定値

	Final Model	
Parameter	**Population Estimate**	**95% Confidence Interval**
CL/F (L/h)[a]	37.0	35.8, 38.2
Vc/F (L)[a]	169	162, 177
Extended-Release KA (1/h)	0.114	0.102, 0.128
Immediate-Release KA (1/h)	1.85	1.66, 2.06
Extended-Release Absorption Lag Time (h)	0.159	0.150, 0.169
Immediate-Release Absorption Lag Time (h)	0.237	0.233, 0.240
Fraction of Extended-Release Dose Absorbed through Zero-Order Process (%)	72.5	71.8, 73.2
Zero-Order Absorption Duration (h)	3.39	3.32, 3.45
Bioavailability of the Extended-Release Formulation Relative to the Immediate-Release Formulation (%)	79.8	78.6, 80.9
Q/F (L/h)[a]	3.86	3.69, 4.03
V_p/F (L)[a]	61.6	60.4, 62.7
Covariate Exponent of Creatinine Clearance on CL/F[c]	0.213	0.158, 0.268
CL/F Ratio of RA Subjects Compared to Subjects with AD, UC or CD[c]	0.929	0.888, 0.972
CL/F Ratio of Females Compared to Males[c]	0.874	0.837, 0.913
Vc/F Ratio of Females Compared to Males[c]	0.811	0.766, 0.858
Covariate Exponent of Body weight on Vc/F[c]	0.493	0.379, 0.607
CL/F Ratio of Healthy Subjects Compared to Subjects with AD, UC or CD[c]	1.22	1.13, 1.32
Covariate Exponent of Aspartate Amino Transferase on CL/F[c]	-0.0810	-0.122, -0.0402
Scaling Factor on Residual Error[b]	1.68	1.62, 1.74

表 2.7.2-2. PPK 解析における最終モデルのパラメータ推定値（続き）

	Final Model	
Parameter	**Population Estimate**	**95% Confidence Interval**
ISV on CL/F (%)	34.5	32.9, 36.0
ISV on Vc/F (%)	27.0	24.0, 29.6
ISV on Extended-Release KA (%)	94.3	82.0, 105
ISV on Immediate-Release KA (%)	71.4	62.9, 79.0
Proportional Error (Phase 1) SD	0.261	0.258, 0.264
Proportional Error (Phase 2/3) SD	0.456	0.447, 0.465
Additive Error SD (ng/mL)	0.115	0.110, 0.120

CL/F = apparent clearance; ISV = inter-subject variability; KA = absorption rate constant; Q/F = apparent inter-compartmental clearance; RA = rheumatoid arthritis; SD = standard deviation; V_c/F = apparent volume of distribution of central compartment; V_p/F = apparent volume of distribution of peripheral compartment; %ISV was calculated as SQRT(ω^2) × 100

a. Estimates are for the immediate release (based on immediate release bioavailability).

b. Absorption phase scaling factor to introduce separate error term for the first two hours after dosing

c. Typical clearance and volume of central compartment with particular covariate combination:

Cross reference: R&D/20/1628

典型的な UC 患者（体重 75 kg）に徐放性製剤を投与したときのウパダシチニブ CL/F は男性で 46.4 L/h，女性で 40.5 L/h，ウパダシチニブの見かけの定常状態分布容積は男性で 289 L，女性で 249 L であった。ウパダシチニブ CL/F 及び Vc/F に対する被験者間変動はそれぞれ 35%及び 27%であった。

第 IIb 及び III 相導入療法試験において UC 患者にウパダシチニブ徐放性製剤 7.5 mg，15 mg，30 mg 及び 45 mg 1 日 1 回投与したときの血漿中曝露量のモデル推定値を表 2.7.2-3 に示す。

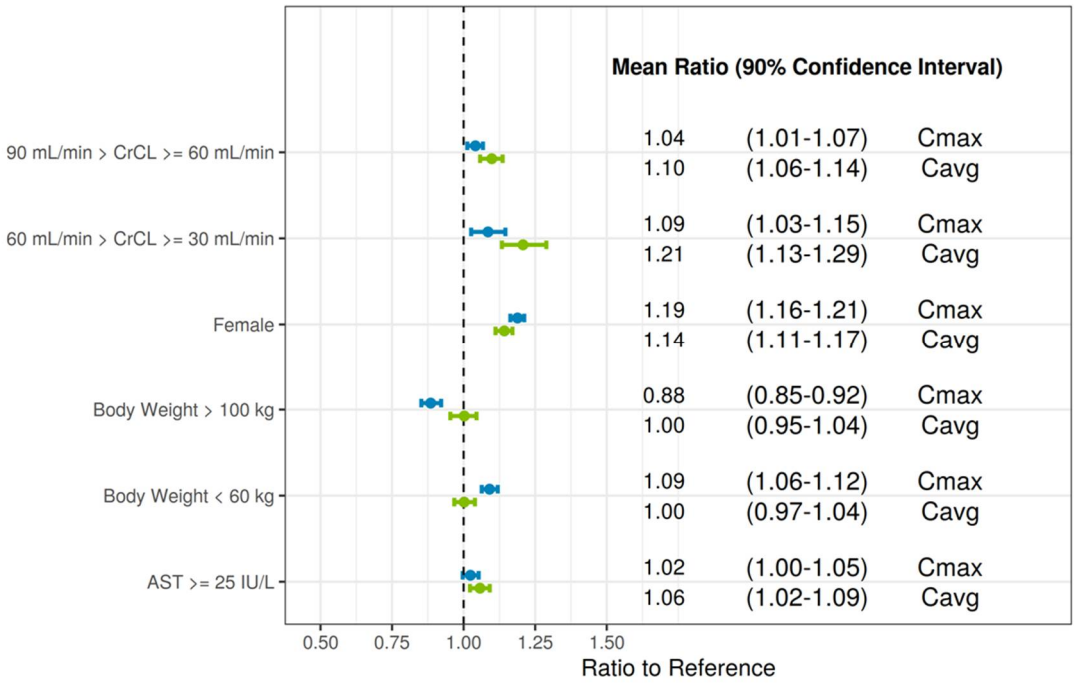
表 2.7.2-3. UC 患者における定常状態での血漿中曝露量のモデル推定値（第 IIb 及び III 相導入療法試験）

Treatment Group	**Number of Subjects**	**C_{avg} (ng/mL) Median (5^{th}, 95^{th} Percentile)**	**C_{max} (ng/mL) Median (5^{th}, 95^{th} Percentile)**	**C_{min} (ng/mL) Median (5^{th}, 95^{th} Percentile)**
7.5 mg QD	47	6.69 (4.76, 14.8)	20.2 (15.3, 32.8)	1.06 (0.367, 5.18)
15 mg QD	46	14.3 (9.02, 26.2)	41.3 (26.3, 57.2)	2.63 (0.722, 7.75)
30 mg QD	114	27.2 (18.0, 47.6)	78.5 (57.3, 121)	4.94 (1.42, 14.2)
45 mg QD	771	41.4 (26.3, 70.1)	121 (86.2, 182)	7.08 (2.07, 22.5)

Cross reference: R&D/20/1628

PPK 解析において同定された統計的に有意な共変量が C_{max} 及び C_{avg} に及ぼす影響を図 2.7.2-1 に示す。内因性要因がウパダシチニブ薬物動態に及ぼす影響に関しては 2.7.2.3.2 項に記載した。

図 2.7.2-1. モデルから推定された C_{max} 及び C_{avg} に及ぼす共変量の影響



Dots and error bars represent median and 90% prediction interval of median model-predicted exposure ratios relative to reference covariate value. The vertical dashed line shows the exposure ratio of 1 relative to the reference group on 45 mg QD extended-release formulation. Normal creatinine clearance (≥ 90 mL/min), male subjects, AST < 25 IU/L, and body weight 60 - 100 kg were chosen as reference covariate categories.

Cross reference: R&D/20/1628

UC 患者における導入療法期と維持療法期のウパダシチニブ薬物動態の比較

第 III 相維持療法試験（M14-234 試験 SS3）のデータが得られた後，導入療法試験におけるデータを含めて構築した PPK モデル（解析 2 参照）を維持療法試験におけるデータを用いて評価した（R&D/20/1629）。PPK モデルの母集団パラメータ及び個体間変動は先に構築したモデル（解析 2）の推定値をそのまま用い，個別事後推定値（第 III 相維持療法試験における個別事後推定値を含む）を求めた。

M14-234 試験 SS3 におけるウパダシチニブ薬物動態は，解析 2 で構築したモデルを用いて良好に記述され，UC 患者における導入療法期と維持療法期でウパダシチニブ薬物動態は類似していた。

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及び外的要因の影響

2.7.2.3.2.1 被験者集団の影響

PPK 解析の結果（2.7.2.3.1 項），UC 患者におけるウパダシチニブの CL/F は AD 患者及び CD 患者と同程度であり，健康被験者より 18%低く，RA 患者より 8%高いことが示された（表 2.7.2-2）。このような被験者集団間の CL/F のわずかな違いは，被験者集団間の共変量（年齢，代謝能，炎症の程度等）の違いが複合的に影響している可能性が考えられた。全体としては，各被験者集団で臨床上問題となるようなウパダシチニブ薬物動態の違いは認められなかった。

2.7.2.3.2.2 体重の影響

PPK 解析の結果（R&D/20/1628），体重は Vc/F に対して統計学的に有意な共変量であったが，臨床的に問題となるような共変量ではなかった。CL/F に対しては，体重は統計学的に有意な共変量ではなかった。解析に含まれている UC 患者の体重範囲は 37 kg から 172 kg であった。ウパダシチニブ血漿中曝露に対する体重の影響を見積もるために，PPK モデルを用いてシミュレーションを実施した。シミュレーションの結果より（図 2.7.2-1），60 kg から 100 kg の被験者と比較して，60 kg 未満及び 100 kg 超の被験者では，C_{avg} はいずれも同程度，C_{max} はそれぞれ 9%高い及び 12%低い結果が得られた。ウパダシチニブ CL/F（すなわち C_{avg} 若しくは AUC）に体重の影響がないこと，また，Vc/F（すなわち C_{max}）における体重の影響は比較的わずかであったことを考慮すると，UC 患者において体重による用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.3 年齢，人種及び性別の影響

ウパダシチニブの曝露量に対する年齢（検討した UC 患者における年齢範囲：17 歳から 76 歳），人種及び性別の影響を PPK 解析により評価した（R&D/20/1628）。年齢及び人種はウパダシチニブ薬物動態に対して影響を与えなかった。性別は CL/F に対して統計学的に有意な共変量であったが，臨床的に問題となるような共変量ではなかった。シミュレーションの結果より，男性と比較して，女性における C_{max} 及び C_{avg} はそれぞれ 19%及び 14%高いと予測されたが，曝露－反応解析より（2.7.2.3.3 項），臨床上問題となるような違いではないと考えられた。

また，PPK 解析に基づいたウパダシチニブ血漿中曝露量のモデル推定値より，日本人と外国人の血漿中曝露量に大きな違いは認められなかった（表 2.7.2-4）。

また，アジア人におけるウパダシチニブ薬物動態に関しては RA 申請時に提出済みの M13-543 試験及び M15-558 試験においても検討している。これらの試験成績より，日本人及び中国人における用量補正 C_{max} 及び AUC は，速放性製剤及び徐放性製剤においても，欧米人と一貫した類似性（約 30%の範囲内）を示した（RA 申請時 CTD2.7.2.3.5.3 項）。

以上のことから，日本人を含むアジア人及び非アジア人の間に臨床上問題となるようなウパダシチニブ血漿中曝露の違いはないと考えられた。

表 2.7.2-4. 日本人及び外国人におけるウパダシチニブ血漿中曝露の定常状態におけるモデル推定値

Treatment Group (Population)	Number of Subjects	C_{avg} (ng/mL) Median (5^{th}, 95^{th} Percentile)	C_{max} (ng/mL) Median (5^{th}, 95^{th} Percentile)	C_{min} (ng/mL) Median (5^{th}, 95^{th} Percentile)
7.5 mg QD (Non-Japanese)	43	6.71 (4.87, 13.6)	20.2 (15.3, 29.7)	1.07 (0.382, 5.18)
7.5 mg QD (Japanese)	4	5.69 (4.76, 15.1)	19.3 (16.7, 39.0)	0.539 (0.367, 3.94)
15 mg QD (Non-Japanese)	41	14.0 (9.02, 26.2)	41.3 (26.3, 57.2)	2.52 (0.722, 7.75)
15 mg QD (Japanese)	5	14.9 (12.6, 22.3)	46.1 (37.8 - 55.3)	3.47 (2.22, 5.87)
30 mg QD (Non-Japanese)	105	27.0 (18.0, 46.7)	77.9 (57.3, 118)	4.90 (1.48, 14.2)
30 mg QD (Japanese)	9	30.7 (18.8, 52.5)	92.6 (71.9, 143)	5.51 (0.984, 12.1)
45 mg QD (Non-Japanese)	654	40.8 (25.5, 70.2)	120 (84.4, 182)	6.74 (2.01, 22.6)
45 mg QD (Japanese)	117	46.4 (31.7, 69.3)	133 (99.1, 185)	9.15 (3.18, 19.6)

Cross reference: R&D/20/1628

2.7.2.3.2.4 肝機能障害の影響

RA 申請時に提出した M13-539 試験において，軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）肝機能障害患者にウパダシチニブ 15 mg 単回投与したときのウパダシチニブ薬物動態を評価している。本試験成績より，軽度及び中等度肝機能障害患者におけるウパダシチニブ AUC は，肝機能が正常な被験者と比較して，それぞれ 28%及び 24%上昇することが示されており，C_{max} に関しては，肝機能が正常な被験者と比較して，軽度肝機能障害患者では同程度であり，中等度肝機能障害患者では 43%上昇することが示されている（RA 申請時 CTD2.7.2.2.3.2 項）。

UC 患者を含めた PPK 解析の結果より（2.7.2.3.1 項），ベースラインにおけるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び血清ビリルビン値は，ウパダシチニブ薬物動態に対して影響を与えなかった。ベースラインにおける AST とウパダシチニブ CL/F の間には統計学的に有意な相関関係が認められたが，PPK モデルに基づいたシミュレーションより，ベースライン AST が 25 IU/L 以上の被験者（解析データセットにおいて 90 パーセンタイル以上の分画の被験者）における C_{avg}（すなわち AUC）及び C_{max} は 25 IU/L 未満の被験者と同程度であったことから（図 2.7.2-1），ウパダシチニブ曝露に与える影響は臨床上問題ないと考えられた。

M13-539 試験の成績及び UC 患者を対象とした安全性に関する曝露－反応解析の成績（2.7.2.3.3 項）において，投与 8 週時及び投与 52 週時で評価した安全性イベントが曝露の増加

に伴って上昇する明らかな傾向は認められなかったことより，軽度及び中等度肝機能障害を有した UC 患者において用量調整は必要ないと考えられた。なお，重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

2.7.2.3.2.5 腎機能障害の影響

腎機能障害がウパダシチニブの薬物動態に与える影響は M13-551 試験（RA 申請時に提出済み）と PPK 解析より評価した。

M13-551 試験の結果より，ウパダシチニブの AUC_{inf} は腎機能正常被験者と比較して，軽度，中等度及び高度の腎機能障害被験者でそれぞれ 18%，33%及び 44%高かった。ウパダシチニブの C_{max} は，腎機能正常被験者と腎機能障害被験者で同程度であった（RA 申請時 CTD2.7.2.2.3.3 項）。

PPK 解析においては（2.7.2.3.1 項），ウパダシチニブ CL/F とベースラインにおける CrCL との間に統計学的に有意な相関関係が認められた。ウパダシチニブの血漿中曝露量に及ぼす軽度及び中等度腎機能障害の影響を評価するために，UC 患者を対象とした第 IIb 相試験及び第 III 相試験から得られたデータで更新した PPK モデルを用い，シミュレーションを実施した（図 2.7.2-1）。シミュレーションの結果より，腎機能正常被験者と比較して，軽度（CrCL：60 から < 90 mL/min）及び中等度（CrCL：30 から< 60 mL/min）の腎機能障害を有する被験者の C_{avg}（すなわち AUC）はそれぞれ約 10%及び 20%高く，C_{max} でそれぞれ 4%及び 9%高くなると予測された。これらの結果は，先に構築した PPK モデル（健康被験者，RA，PsA 及び AD 患者から得られたデータを基に構築した PPK モデル）に基づいた評価及び M13-551 試験とも一貫性が認められた。

以上のように，M13-551 試験及び UC 患者を含めた PPK 解析の結果，並びに UC 患者を対象とした安全性に関する曝露－反応解析の成績（2.7.2.3.3 項）において，投与 8 週時及び投与 52 週時で評価した安全性評価項目が曝露の増加に伴って上昇する明らかな傾向は認められなかったことより，軽度及び中等度腎機能障害を有した UC 患者において用量調整は必要ないと考えられた。

高度腎機能障害患者に関しては，ウパダシチニブの AUC_{inf} が 44%上昇することから，導入療法期は 30 mg 1 日 1 回，維持療法期は 15 mg 1 日 1 回とすることが適切であると考えられた。

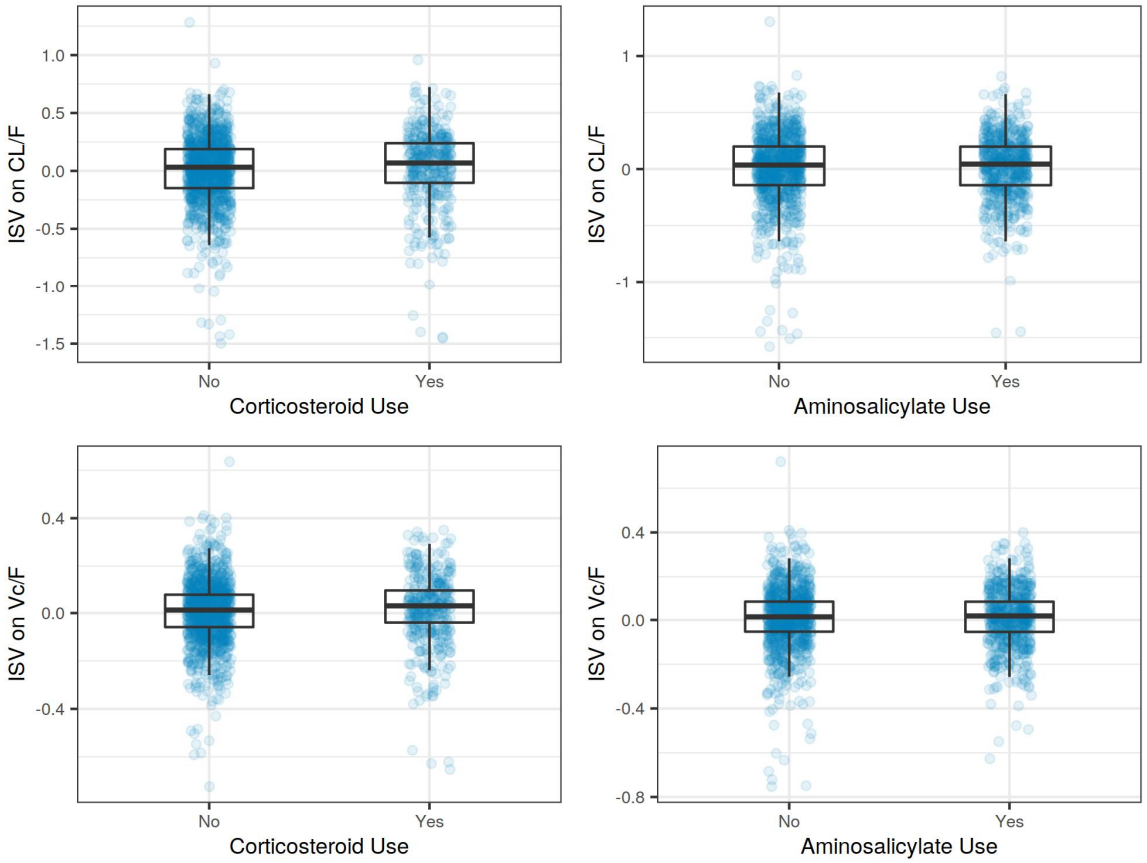
2.7.2.3.2.6 併用薬の影響

2.7.2.3.2.6.1 併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

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。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（RA 申請時

CTD2.7.2.3.6.1 項）。また，新たに実施した PPK 解析により（R&D/20/1628），副腎皮質ステロイド及びアミノサリチル酸もウパダシチニブの CL/F 及び Vc/F に影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.2-2）。

図 2.7.2-2. ウパダシチニブ CL/F 及び Vc/F に及ぼす副腎皮質ステロイド及びアミノサリチル酸の影響（個別パラメータの事後推定値）



Cross reference: R&D/20/1628

2.7.2.3.2.6.2 ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

RA 申請時に提出した臨床薬物相互作用試験より，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与において，メトトレキサート，エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル，ロスバスタチン，アトルバスタチン及び CYP1A2，CYP2B6，CYP2D6，CYP2C19，CYP2C9，CYP3A の基質である薬物の血漿中曝露には臨床上意味のある影響は与えないことが示されており，ウパダシチニブを 15 mg 又は 30 mg 投与する際には，これらの薬物の用量調整は必要ないことが示されている（RA 申請時 CTD2.7.2.3.7 項）。

ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与したときの曝露量は 30 mg 1 日 1 回投与したときの曝露量と大きく重複しており（表 2.7.2-3），投与量も 50%高いのみであることから，ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響は，45 mg 1 日 1 回投与時と 30 mg 1 日 1 回投与時で同程度かわずかに大きい程度の影響であると予測された。

従って，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与においても，メトトレキサート，エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル，ロスバスタチン，アトルバスタチン及び CYP 基質薬物の血漿中曝露量には臨床上意味のある影響は与えないと考えられた。

以下に，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与が CYP プローブ基質，スタチン及び経口避妊薬の薬物動態に与える影響に関しての検討結果を示す。

ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与が CYP プローブ基質の薬物動態に与える影響

M19-139 試験の結果より，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与が CYP 基質薬物の薬物動態に臨床上意味のある影響は与えないことが確認された（表 2.7.2-5）。この結果は，RA 申請時に提出したウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与の結果（M14-624 試験）とも一貫した試験成績であった。

ミダゾラム（CYP3A の高感度基質）に関しては，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与と 30 mg 1 日 1 回投与で類似した成績が得られており，CYP3A に対する影響に関しては 30 mg 1 日 1 回投与でほぼ最大となっていると考えられた（表 2.7.2-5）。

M19-139 試験においては，デキストロメトルファン（CYP2D6 の高感度基質）の C_{max} 及び AUC_{inf} は，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与でそれぞれ 30%及び 35%上昇したが，上昇の程度は CYP2D6 基質薬物の典型的な被験者間変動の範囲内であった [5]。したがって，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与は CYP2D6 基質薬物の薬物動態に臨床上意味のある影響は与えないと考えられた。

表 2.7.2-5. ウパダシチニブ 45 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与が CYP プローブ基質の薬物動態パラメータに及ぼす影響

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Upadacitinib 30 mg QD Study M14-624 Point Estimate	Upadacitinib 30 mg QD Study M14-624 90% Confidence Interval	Upadacitinib 45 mg QD Study M19-139 Point Estimate	Upadacitinib 45 mg QD Study M19-139 90% Confidence Interval
	Midazolam (CYP3A Probe Substrate)				
Administration with upadacitinib[a] vs. Administration without upadacitinib[b]	C_{max}	0.737	0.680, 0.799	0.753	0.686, 0.825
	AUC_t	0.738	0.683, 0.798	0.758	0.694, 0.829
	AUC_{inf}	0.735	0.680, 0.795	0.757	0.694, 0.826
	Caffeine (CYP1A2 Probe Substrate)				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	C_{max}	1.131	1.051, 1.216	1.051	0.967, 1.142
	AUC_t	1.212	1.147, 1.282	1.040	0.960, 1.126
	AUC_{inf}	1.216	1.149, 1.286	1.038	0.950, 1.134
	S-Warfarin (CYP2C9 Probe Substrate)				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	C_{max}	1.065	1.018, 1.114	1.180	1.050, 1.327
	AUC_t	1.090	1.058, 1.124	1.133	1.043, 1.230
	AUC_{inf}	1.105	1.066, 1.146	1.121	1.045, 1.202
	Dextromethorphan (CYP2D6 Probe Substrate)				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	C_{max}	1.086	0.978, 1.206	1.299	1.126, 1.498
	AUC_t	1.101	0.974, 1.246	1.358	1.178, 1.567
	AUC_{inf}	1.073	0.947, 1.217	1.348	1.177, 1.543
	Omeprazole				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	C_{max}	0.870	0.719, 1.052	0.776	0.575, 1.046
	AUC_t	0.874	0.770, 0.992	0.863	0.713, 1.044
	AUC_{inf}	0.824	0.720, 0.944	0.979	0.846, 1.132

表 2.7.2-5. ウパダシチニブ 45 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与が CYP プローブ基質の薬物動態パラメータに及ぼす影響（続き）

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Upadacitinib 30 mg QD Study M14-624 Point Estimate	Upadacitinib 30 mg QD Study M14-624 90% Confidence Interval	Upadacitinib 45 mg QD Study M19-139 Point Estimate	Upadacitinib 45 mg QD Study M19-139 90% Confidence Interval
	5-Hydroxy-Omeprazole to Omeprazole AUC Ratio (CYP2C19 Activity Marker)				
Administration with upadacitinib[c] vs. Administration without upadacitinib[d]	M/P AUC_t Ratio	1.053	0.974, 1.138	1.022	0.935, 1.117
	M/P AUC_{inf} Ratio	1.091	0.998, 1.192	0.956	0.899, 1.017

a. Period 2 Day 11 (P2D11): midazolam 5 mg + upadacitinib 30 mg or 45 mg QD (test).

b. Period 1 Day 1 (P1D1): midazolam 5 mg (reference).

c. Period 2 Day 12 (P2D12): CYP cocktail (caffeine 200 mg + omeprazole 40 mg + warfarin 10 mg + dextromethorphan 30 mg) + upadacitinib 30 mg or 45 mg QD (test).

d. Period 1 Day 2 (P1D2): CYP cocktail (caffeine 200 mg + omeprazole 40 mg + warfarin 10 mg + dextromethorphan 30 mg) (reference).

Cross reference: Study M19-139 CSR Table 10; Study M14-624 CSR

<u>ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与がスタチンの薬物動態に与える影響</u>

RA 申請時に提出した M13-541 試験において，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与がロスバスタチン及びアトルバスタチンの薬物動態に与える影響を評価している。単剤投与時と比較して，ウパダシチニブとの併用投与時においては，ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 23%及び 33%低下し，アトルバスタチンの AUC_{inf} は 23%低下した。オルソ - ヒドロキシアトルバスタチン（アトルバスタチンの主要活性代謝物）の AUC 及び C_{max} はアトルバスタチン単剤投与時及びアトルバスタチンとウパダシチニブとの併用投与時で差は認められなかった。ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与との併用時においてロスバスタチン及びアトルバスタチンで認められた小さな AUC の差は，ロスバスタチン及びアトルバスタチンの単剤投与で報告されている被験者間変動（それぞれ約 25%及び 45%）の範囲内であったことから [6, 7]，この差は臨床的には意味のない差であると考えられた。

ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与に関しても，以下に示す理由により，臨床的に意味のある影響は与えないと考えられた。

- ウパダシチニブ 45 mg 投与と 30 mg 投与でウパダシチニブの血漿中曝露量は大きな重複を示している。

- アトルバスタチンに関しては，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与によりアトルバスタチン AUC の 23%低下（おそらく弱い CYP3A 誘導効果）が認められる。ミダゾラムに対しては，カクテル投与試験において，45 mg 投与と 30 mg 投与でいずれも同程度の影響を示していることを考慮すると，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与がアトルバスタチンに与える影響はウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与と同程度であると推定される。

- ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与で認められたアトルバスタチン及びロスバスタチン曝露の低下はスタチン類単剤投与時の被験者間変動の範囲内であり，臨床的に意味のある低下ではないと考えられた。ここでウパダシチニブ 45 mg 投与と 30 mg 投与でウパダシチニブの血漿中曝露量が重複していることを考慮すると，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与においてもアトルバスタチン及びロスバスタチンの曝露の低下はアトルバスタチン及びロスバスタチンの被験者間変動の範囲内であると推定され，臨床的に意味のある低下ではないと考えられた。

<u>ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与が経口避妊薬の薬物動態に与える影響</u>

RA 申請時に提出した M14-625 試験において，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与がレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの薬物動態に与える影響を評価している。本試験において，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与がレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC に与える影響は，生物学的同等性の評価基準（比の 90%信頼区間が 0.8 から 1.25）の範囲内であり，影響がないことが示されている。ここで，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与がレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール曝露に影響を与えないこと，ウパダシチニブ 45 mg 投与と 30 mg 投与でウパダシチニブの血漿中曝露量が重複していること，ミダゾラム（CYP3A の高感度基質）に対してウパダシチニブ 45 mg 投与と 30 mg 投与でいずれも同程度の影響を示していることを考慮すると，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与においてもレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール曝露に臨床的に意味のある影響は与えないと考えられた。

2.7.2.3.3 曝露－反応解析

2.7.2.3.3.1 ウパダシチニブの血漿中曝露量と QT 間隔延長効果との相関関係及び UC 患者における投与量との関連性

ウパダシチニブにおいては，QT 間隔延長作用はないことが，RA 申請時に提出した単回及び反復投与における臨床薬理試験の成績及びその解析結果より示されている（RA 申請時 CTD2.7.2.3.8.1 項）。この解析では，RA 患者における用量（15 mg 1 日 1 回）のワーストケース

シナリオ（例：強い CYP3A 阻害剤との併用）の 6 倍における血漿中濃度であっても，ウパダシチニブは QT 間隔延長作用がないことが示されている。

今回，RA 申請時に提出した QT に関する曝露－反応解析におけるウパダシチニブ曝露の範囲（最も高い濃度を示した個別濃度値）と，UC 患者における最も高い用量（導入療法期における 45 mg1 日 1 回）及びそのワーストケースシナリオにおける C_{max} モデル推定値とを比較した（R&D/20/1628）。表 2.7.2-6 に示すように，UC 患者における用量及びそのワーストケースシナリオにおける C_{max} モデル推定平均値に対して，QT に関する曝露－反応解析での個別最高濃度はそれぞれ 3.5 倍及び 2.1 倍高く，UC 患者における用量及びそのワーストケースシナリオにおける血漿中曝露は，QT に関する曝露－反応解析で検討した血漿中曝露の範囲内に入っていると考えられた。この結果より，UC 患者でのワーストシナリオを超えるような血漿中濃度であっても，ウパダシチニブの QT 延長作用はないことが確認された。

表 2.7.2-6. QT に関する曝露－反応解析での個別最高濃度と UC 患者における最も高い用量（導入療法期における 45 mg 1 日 1 回）及びそのワーストケースシナリオにおける C_{max} モデル推定値の比較

Scenario	Highest Individual Concentration in QTc Analysis (ng/mL)	Highest Upadacitinib Extended-Release Dose in UC (mg)	Mean C_{max} (ng/mL)	Multiples of Exposure Covered by Highest Individual Concentration
Therapeutic Exposures in UC Patients	442 ng/mL	45 mg QD	126	3.5
Exposures in UC Patients under Worst Case Scenario (with strong CYP3A inhibition)			214[a]	2.1

UC = Ulcerative Colitis

a. Calculated from therapeutic exposures in subjects with UC assuming 70% increase with CPY3A inhibition

Cross reference: R&D/20/1628, R&D/17/1139

2.7.2.3.3.2 有効性及び安全性に関する曝露－反応解析

2.7.2.3.3.2.1 第 IIb 相導入療法試験における曝露－反応解析及び第 III 相試験の導入療法における用量選択

投与 8 週時における Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解（定義：Adapted Mayo スコアが 2 以下で，排便回数サブスコア（以下「SFS」）が 1 以下，直腸出血サブスコア（以下「RBS」）が 0，かつ内視鏡所見サブスコアが 1 以下，以降「臨床的寛解」），Adapted Mayo スコアによる臨床的改善（定義：ベースラインからの Adapted Mayo スコアの減少が 2 以上かつ 30%以上，更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下，以降「臨床的改善」），内視鏡的改善（定義：内視

鏡サブスコアが 0 又は 1）及び内視鏡的寛解（定義：内視鏡サブスコアが 0）を有効性に関する指標として，ウパダシチニブ曝露と有効性に関する相関関係をロジスティック回帰モデルを用いて評価した。投与 8 週時における臨床的寛解，臨床的改善及び内視鏡的改善に達した被験者の割合とウパダシチニブの血漿中曝露量（C_{avg}）との関係は，対数モデルを用いることにより良好に記述することができた。また，本モデルにより，いずれの患者集団（全体集団，生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容である被験者/患者［Bio-IR］集団及び従来の治療に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者/患者［Non-bio-IR］集団）の反応性についても良好に記述することができた。

本曝露－反応解析モデルを用いたシミュレーションの結果より，検討した全ての有効性評価項目において，30 mg 1 日 1 回投与若しくはそれ以下の用量と比べて，45 mg 1 日 1 回投与で最も高い有効性が得られることが示された。臨床的寛解及び改善に関しては，30 mg 1 日 1 回投与よりも 45 mg 1 日 1 回投与が，それぞれ 5%及び 7%高い結果が得られると予測された。内視鏡的改善及び寛解に関しては，30 mg 1 日 1 回投与よりも 45 mg 1 日 1 回投与が，それぞれ 6%及び 4%高い結果が得られると予測された。

投与 8 週時における安全性に関しては，いずれの安全性評価項目（帯状疱疹及び重篤な感染症）及び臨床的に意義のある臨床検査値変動（ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少，ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少かつ正常下限未満［以下「LLN 未満」］，グレード 3 以上のリンパ球減少症，グレード 3 以上の好中球減少症及びヘモグロビン 8 g/dL 未満）においても，曝露－反応関係に特段の相関関係は認められなかった。なお，投与 8 週時までにおいて，グレード 4 以上のリンパ球減少症，グレード 4 以上の好中球減少症及び肺炎は報告されなかった。

以上の第 IIb 相導入療法試験（M14-234 試験 SS1）の投与 8 週時までのデータを用いて実施した曝露－反応解析より，30 mg 1 日 1 回投与における臨床的及び内視鏡的評価項目は 45 mg 1 日 1 回投与より 4%から 7%低いと予測され，導入療法期 45 mg 1 日 1 回投与で得られるウパダシチニブの血漿中曝露量において，臨床的及び内視鏡的評価項目を指標とした有効性がより低い曝露と比較して最大化されると共に，安全性評価項目及び臨床的に意義のある臨床検査値変動に関しては，血漿中曝露量の増加に伴って特に増加する傾向はないと予測された。本解析結果は，UC 患者を対象とした第 III 相導入療法試験において 45 mg 1 日 1 回投与を選択したことを支持するものであった。

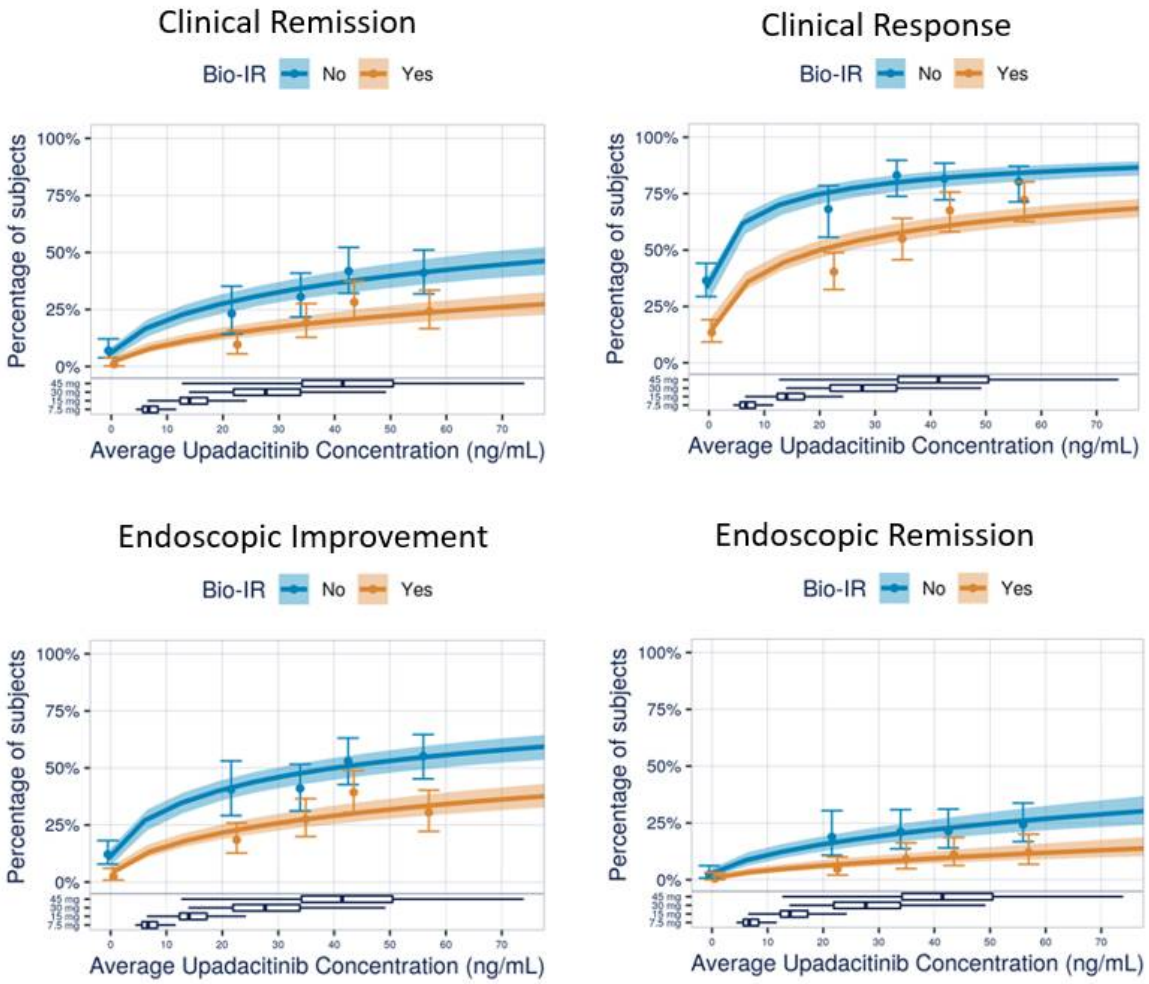
2.7.2.3.3.2.2 第 IIb 及び III 相導入療法試験における曝露－反応解析及び導入療法における申請用量の妥当性

UC 患者を対象とした第 IIb 及び III 相導入療法試験（M14-234 試験 SS1，M14-234 試験 SS2 及び M14-675 試験）から得られたデータ（症例数 1,234 例）を用いて曝露－反応解析を実施し，投与 8 週時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相関関係を検討した（R&D/20/1628）。

投与 8 週時における臨床的寛解及び改善，内視鏡的改善及び寛解に達した被験者の割合は，ウパダシチニブの血漿中曝露量の上昇に伴って増加し，C_{avg} が約 40 ng/mL までではいずれの有効性評価項目も徐々に増加した。有効性の最大値には約 40 ng/mL 以上の C_{avg} で達すると考えられ，この濃度は 45 mg 1 日 1 回投与における C_{avg} の中央値とおおむね一致していた。

ウパダシチニブ曝露と有効性評価項目に関する相関関係に関してロジスティック回帰モデルを用いて評価した。本モデルにおいては，Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR），ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用，ベースラインでの Adapted Mayo スコア及び試験の影響を考慮に入れた。本モデルにおいて，ウパダシチニブの C_{avg} と投与 8 週時における有効性評価項目に達した被験者の割合との相関関係を良好に記述することができた。また，本モデルにおいて，全体集団のみならず，Bio-IR 又は Non-bio-IR で層別した場合でも，良好に記述することができた（図 2.7.2-3）。

図 2.7.2-3. 臨床的寛解及び改善，内視鏡的改善及び寛解に達した被験者の割合（実測値及びモデル推定値，Bio-IR 又は Non-bio-IR で層別，NRI）



Upper Part: The solid lines represent median predicted response, and the shaded areas represent 95% confidence intervals of the response. The circles and error bars represent median and 95% binomial CIs of binned observed responses within each quartile of upadacitinib C_{avg}. Lower Part: The band inside the box is the median. The lower and upper hinges correspond to the 25th and 75th percentiles. Whiskers represent 1.5 times the inter-quartile range.

Cross reference: R&D/20/1628

有効性に関する曝露－反応解析モデルを用いたシミュレーションの結果から，より低い用量と比較して，いずれの有効性評価項目においても 45 mg 1 日 1 回投与で有効性は最大となることが予測された。30 mg 1 日 1 回投与と比較して，45 mg 1 日 1 回投与における有効性評価項目は 3%から 5%高い値が得られると予測された。Bio-IR 又は Non-bio-IR で層別した場合においても，より低い用量よりも 45 mg 1 日 1 回投与でより高い有効性が得られると予測された（図 2.7.2-4）。

図 2.7.2-4. 臨床的寛解及び改善，内視鏡的改善及び寛解に達した被験者の割合（シミュレーションによる予測値，Bio-IR 又は Non-bio-IR で層別）

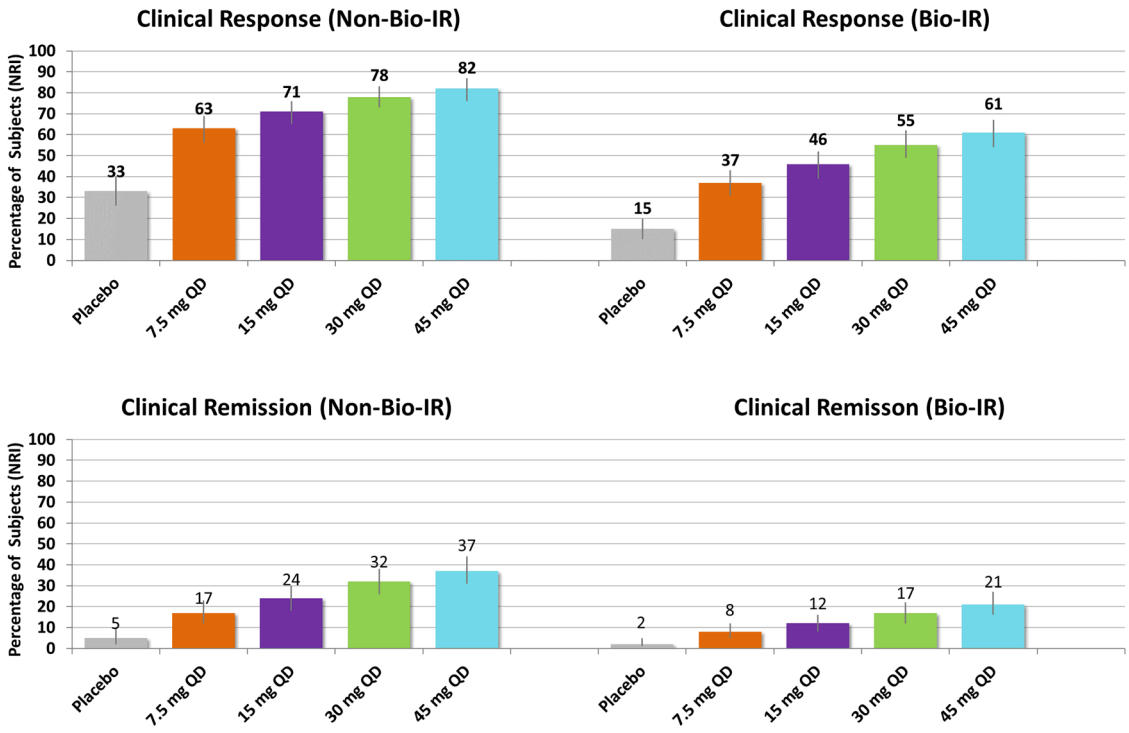
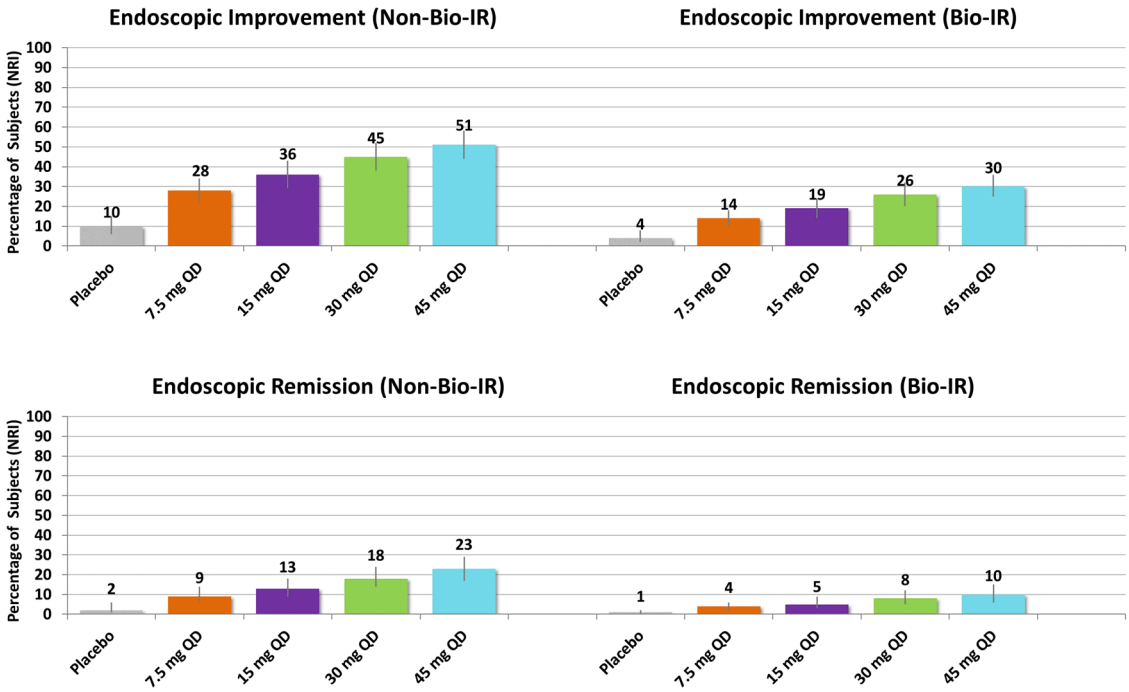


図 2.7.2-4. 臨床的寛解及び改善，内視鏡的改善及び寛解に達した被験者の割合（シミュレーションによる予測値，Bio-IR 又は Non-bio-IR で層別）（続き）



Simulations in 400 subjects per treatment. Median and 95% prediction interval across replicates is presented.
Cross reference: R&D/20/1628

安全性に関しては，投与 8 週時におけるウパダシチニブの C_{avg} と安全性評価項目及び臨床的に意義があると考えられる臨床検査値変動の相関関係を検討した。図 2.7.2-5 に示すように，ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少（欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法，以下「LOCF」），ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少かつ LLN 未満（LOCF），ヘモグロビン 8 g/dL 未満（LOCF），グレード 3 以上のリンパ球減少症（LOCF），グレード 3 以上の好中球減少症（LOCF），帯状疱疹（投与 8 週時まで），肺炎（投与 8 週時まで）及び重篤な感染症（投与 8 週時まで）のいずれにおいても，曝露－反応関係に特段の相関関係は認められなかった。この結果より，UC 患者においては，ウパダシチニブ 7.5 mg から 45 mg 1 日 1 回の用量範囲で得られる血漿中曝露量の範囲内で，曝露の増加に伴って安全性イベントは増加しないことが示唆された。同様に，C_{max} を曝露の指標とした際にも，いずれの安全性評価項目についても C_{max} の上昇に伴って安全性イベントが増加する傾向は認められなかった。

図 2.7.2-5. ウパダシチニブ曝露量の四分位別に集計した投与 8 週時における安全性の結果

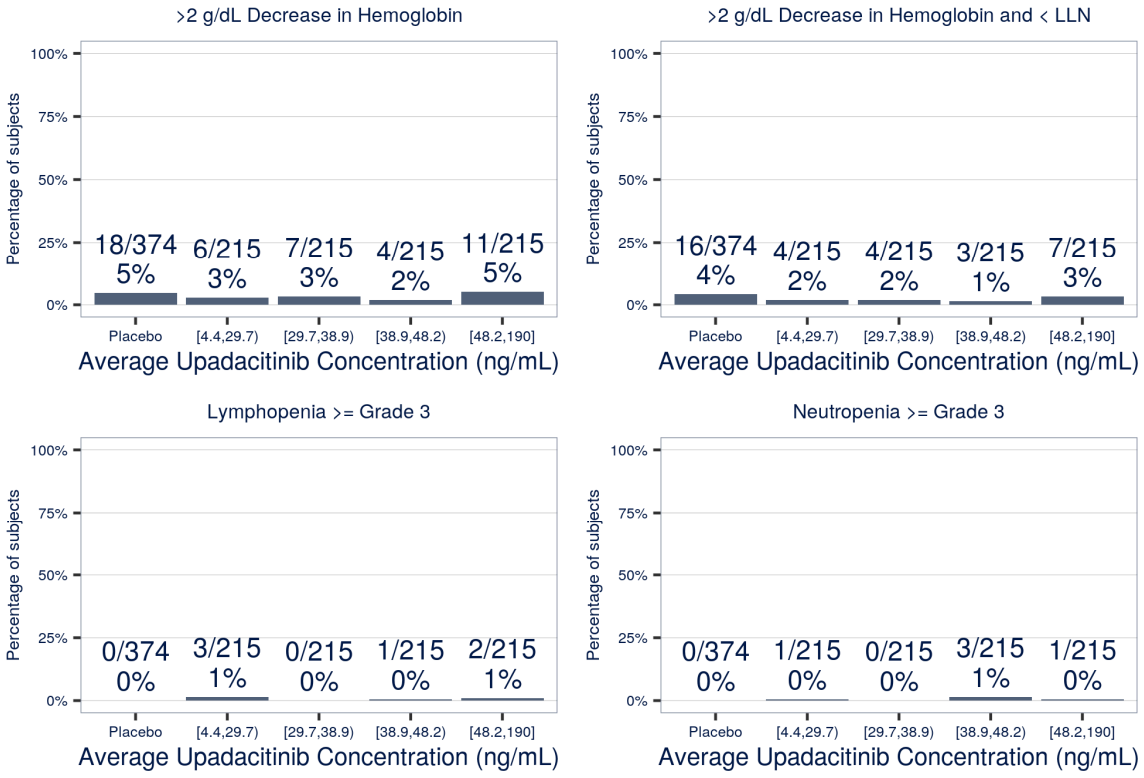
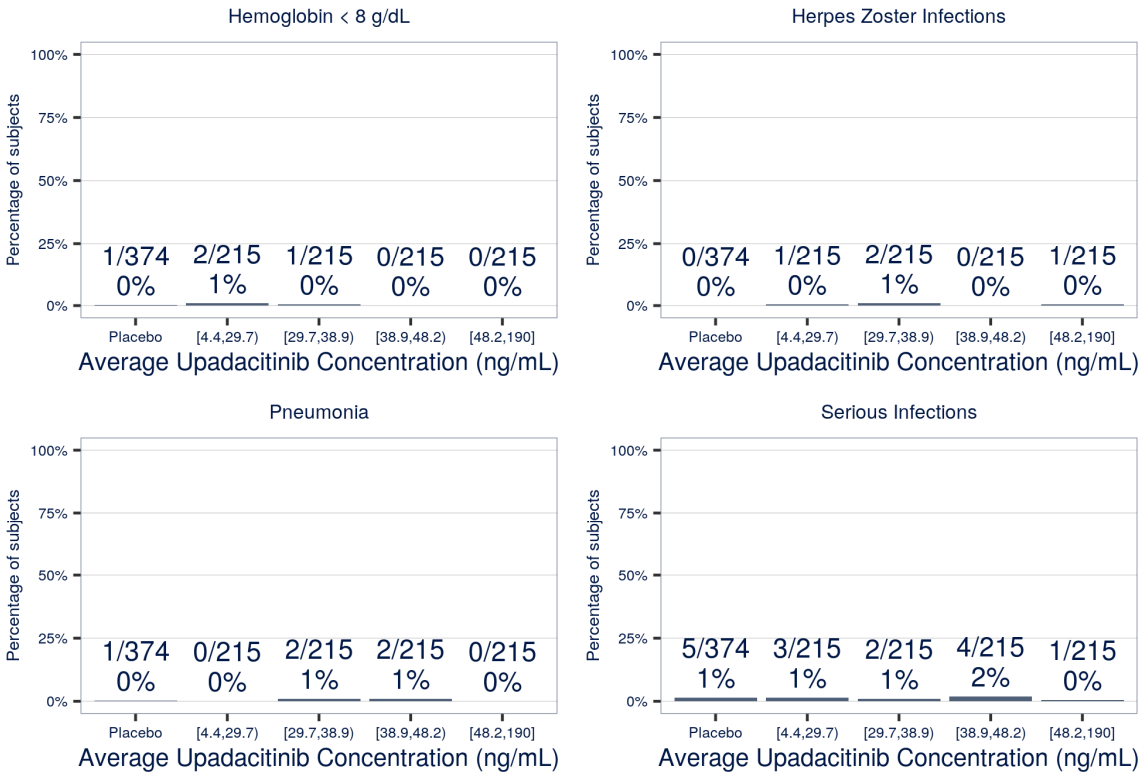


図 2.7.2-5. ウパダシチニブ曝露量の四分位別に集計した投与 8 週時における安全性の結果（続き）



Cross reference: R&D/20/1628

2.7.2.3.3.2.3 第 III 相維持療法試験における曝露－反応解析

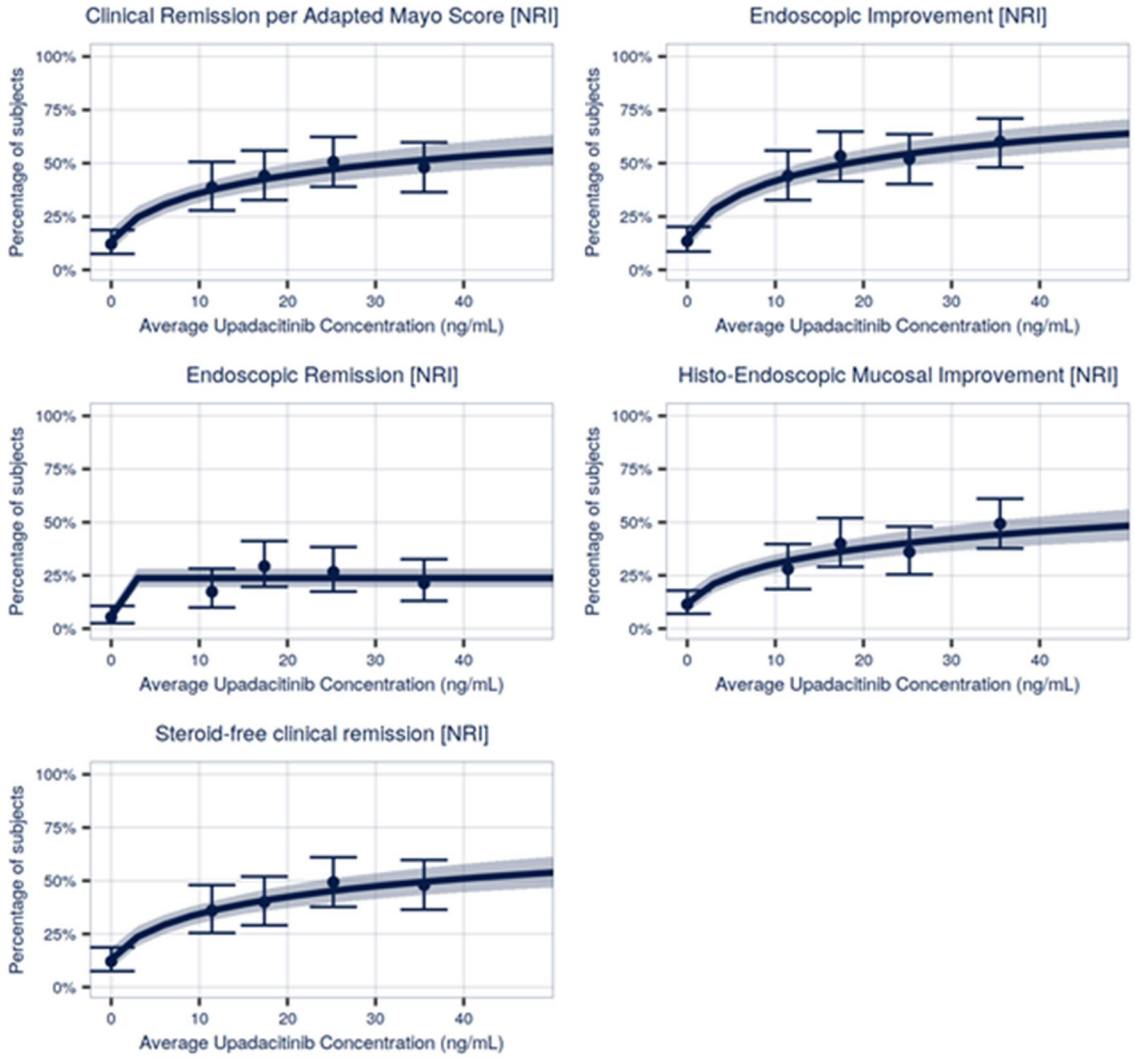
UC 患者を対象とした第 III 相維持療法試験（M14-234 試験 SS3）から得られたデータ（症例数 449 例）を用いて曝露－反応解析を実施し，投与 52 週時におけるウパダシチニブの血漿中曝露量と有効性及び安全性との相関関係を検討した（R&D/20/1629）。

投与 52 週時において，臨床的寛解，内視鏡的改善，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び副腎皮質ステロイドから離脱した状態での臨床的寛解を達成した被験者の割合はウパダシチニブの曝露量の上昇に伴って増加した。投与 52 週時における内視鏡的寛解に関しては，治療効果は認められたものの，本試験で検討した曝露範囲内では，明確な曝露－反応関係は認められなかった。

得られたウパダシチニブの曝露量と有効性評価項目（臨床的寛解，内視鏡的改善，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び副腎皮質ステロイドから離脱した状態での臨床的寛解）から，ロジスティック回帰モデルを構築した。本モデルにおいて，ウパダシチニブの C_{avg} と投与 8 週時における有効性評価項目に達した被験者の割合との相関関係を良好に記述することができた（図 2.7.2-6）。検討した共変量は，いずれの有効性評価項目においても有意な共変量ではなか

ったことから，投与 52 週時における曝露－反応関係はいずれの患者集団においても類似していると考えられた。

図 2.7.2-6. 臨床的寛解，内視鏡的改善，内視鏡的寛解，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び副腎皮質ステロイドから離脱した状態での臨床的寛解に達した被験者の割合（実測値及びモデル推定値，NRI）



Upper Part: The solid lines represent median predicted response, and the shaded areas represent 95% confidence intervals of the response. The circles and error bars represent median and 95% binomial CIs of binned observed responses. Lower Part: The band inside the box is the median. The lower and upper hinges correspond to the 25th and 75th percentiles. Whiskers represent 1.5 times the inter-quartile range.

Cross reference: R&D/20/1629

有効性に関する曝露－反応解析モデルを用いたシミュレーションの結果より，15 mg 1 日 1 回投与と比較して，30 mg 1 日 1 回投与における有効性評価項目（臨床的寛解，内視鏡的改善，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び副腎皮質ステロイドから離脱した状態での臨床的寛解）は 8%から 10%高い値が得られると予測された（表 2.7.2-7）。

表 2.7.2-7. 臨床的寛解，内視鏡的改善，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び副腎皮質ステロイドから離脱した状態での臨床的寛解に達した被験者の割合（シミュレーションによる予測値）

Endpoint	Treatment	Predicted (95% Prediction Interval)
Clinical Remission per Adapted Mayo Score [NRI]	Placebo	13% (8%, 21%)
	15 mg	40% (33%, 47%)
	30 mg	48% (41%, 56%)
Endoscopic Improvement [NRI]	Placebo	15% (9%, 22%)
	15 mg	46% (39%, 53%)
	30 mg	56% (48%, 64%)
Histo-Endoscopic Mucosal Improvement [NRI]	Placebo	12% (7%, 19%)
	15 mg	34% (28%, 41%)
	30 mg	42% (34%, 50%)
Steroid-Free Clinical Remission [NRI]	Placebo	13% (8%, 20%)
	15 mg	39% (32%, 45%)
	30 mg	47% (39%, 55%)

Cross reference: R&D/20/1629

安全性に関しては，投与 52 週時におけるウパダシチニブの C_{avg} と安全性評価項目及び臨床的に意義があると考えられる臨床検査値変動の相関関係を検討した。図 2.7.2-7 に示すように，ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少（LOCF），ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少かつ LLN 未満（LOCF），ヘモグロビン 8 g/dL 未満（LOCF），グレード 3 以上のリンパ球減少症（LOCF），グレード 3 以上の好中球減少症（LOCF），帯状疱疹（投与 52 週時まで），肺炎（投与 52 週時まで）及び重篤な感染症（投与 52 週時まで）のいずれにおいても，おおむね頻度は少なく，曝露－反応関係に特段の相関関係は認められなかった。同様に，C_{max} を曝露の指標とした際にも，いずれの安全性評価項目についても C_{max} の上昇に伴って安全性イベントが増加する傾向は認められなかった。

図 2.7.2-7. ウパダシチニブ曝露量の四分位別に集計した投与 52 週時における安全性の結果

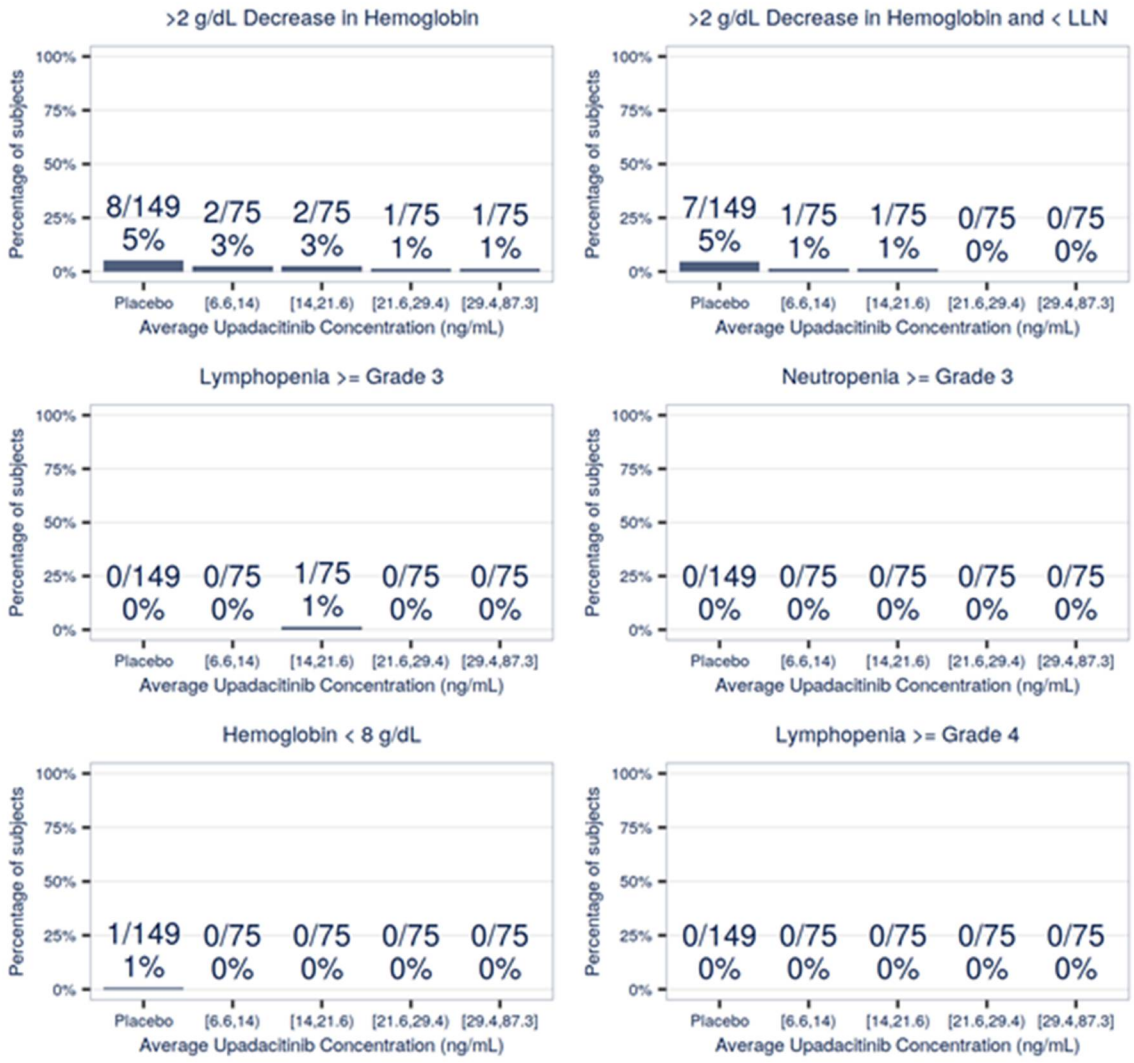
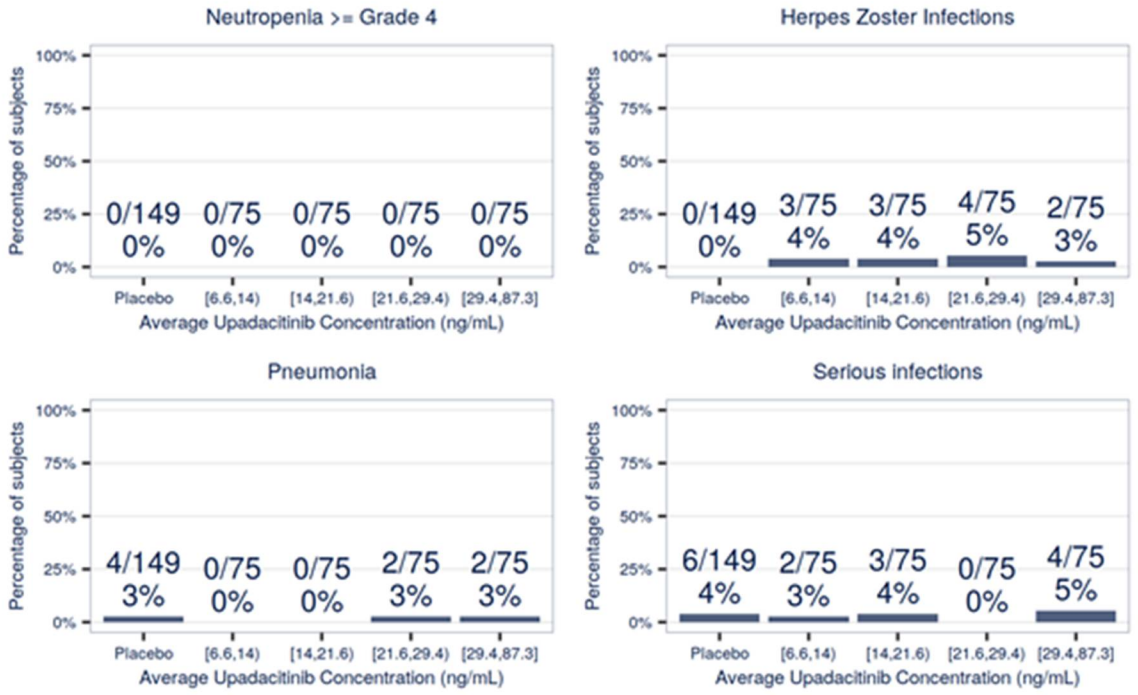


図 2.7.2-7. ウパダシチニブ曝露量の四分位別に集計した投与 52 週時における安全性の結果（続き）



Cross reference: R&D/20/1629

2.7.2.3.3.2.4 第 IIb 及び III 相試験における曝露－反応解析の要約と導入療法及び維持療法における申請用量の妥当性

投与 8 週時における有効性評価項目（臨床的寛解，臨床的改善，内視鏡的改善及び内視鏡的寛解）に関しては，統計学的に有意な曝露－反応関係が認められた。8 週間の導入療法に関するシミュレーションの結果より，30 mg 1 日 1 回投与と比較して，投与 8 週時における 45 mg 1 日 1 回投与における有効性評価項目は 3%から 5%高い値が得られると予測された。投与 8 週時における安全性に関しては，ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少，ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少かつ LLN 未満，ヘモグロビン 8 g/dL 未満，グレード 3 以上の好中球減少症，グレード 3 以上のリンパ球減少症，肺炎，帯状疱疹及び重篤な感染症のいずれにおいても，ウパダシチニブ 7.5 mg から 45 mg 1 日 1 回の用量範囲で得られる血漿中曝露量の範囲内で，曝露の増加に伴って安全性イベントは増加しないことが示唆された。

維持療法期においては，有効性評価項目として，臨床的寛解，内視鏡的改善，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び副腎皮質ステロイドから離脱した状態での臨床的寛解に対する曝露－反応解析モデルを構築した。シミュレーションの結果より，15 mg 1 日 1 回投与と比較して，30 mg 1 日 1 回投与における有効性評価項目は 8%から 10%高い値が得られると予測された。内視鏡的寛

解に関しては，治療効果は認められたものの，明確な曝露－反応関係は認められなかった。安全性に関しては，検討したいずれの安全性評価項目（重篤な感染症を含む）及び臨床的に意義があると考えられる臨床検査値変動においても，15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の用量で得られる曝露範囲において，曝露の増加に伴って安全性イベントが増加するような曝露－反応関係は認められなかった。

全体として，UC 患者を対象とした有効性及び安全性に関する曝露－反応解析より，導入療法期 45 mg 1 日 1 回投与で得られるウパダシチニブの血漿中曝露量において，臨床的及び内視鏡的評価項目を指標とした投与 8 週時の有効性がより低い曝露と比較して最大化されると共に，安全性評価項目及び臨床的に意義のある臨床検査値変動に関しては，曝露の増加に伴って特に増加する傾向はないと予測された。維持療法においては，30 mg 1 日 1 回投与で得られるウパダシチニブ血漿中曝露において，15 mg 1 日 1 回投与と比較して，より高い投与 52 週時の有効性が得られると共に，安全性評価項目及び臨床的に意義のある臨床検査値変動に関しては，15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の用量で得られる曝露範囲において，血漿中曝露の増加に伴って特に増加する傾向はないと予測された。

以上のように，曝露－反応解析より得られた結果は申請用法・用量を支持するものであり，UC 患者における導入療法及び維持療法における申請用法・用量は妥当なものであると考えられた。

2.7.2.3.4 特殊集団，併用投与における用法・用量の妥当性

年齢，体重，性別及び人種

PPK 解析の結果より，年齢，体重，性別及び人種はウパダシチニブ曝露に臨床的に意味のある影響は与えなかった（2.7.2.3.2 項）。日本人及び中国人におけるウパダシチニブ曝露は欧米人と比較して約 20%から 30%高かったものの（2.7.2.3.2.3 項），導入療法及び維持療法のいずれにおいてもウパダシチニブの曝露量の増加に伴う安全性イベントの増加はみとめられなかったことを考慮すると，欧米人に比較して日本人及び中国人におけるウパダシチニブの曝露量がわずかに高いとしても，臨床的に意味のある影響は与えないと考えられ，用量調整の必要はないと考えられた。以上のことから，薬物動態の観点からは，年齢，体重，性別及び人種による用量調整の必要はないと考えられた。

腎機能障害を有する UC 患者

2.7.2.3.2.5 項に記載したように，導入療法及び維持療法のいずれにおいてもウパダシチニブの曝露量の増加に伴う安全性イベントの増加はみとめられなかったことを考慮すると，腎機能正常患者と比較して，軽度及び中等度腎機能障害患者においてウパダシチニブの曝露量がそれぞれ 18%及び 33%高いとしても，臨床的に意味のある影響は与えないと考えられた。

高度腎機能障害患者においては，腎機能正常患者と比較して，ウパダシチニブの AUC が 44%上昇した。この曝露量の上昇を考慮して，高度腎機能障害を有した UC 患者における導入療法で

の用法・用量は 30 mg 1 日 1 回，維持療法での用法・用量は 15 mg 1 日 1 回とすることが適切であると考えられる。軽度及び中等度腎機能障害を有した UC 患者においては，用量調整の必要はないと考えられた。

肝機能障害を有する UC 患者

2.7.2.3.2.4 項に記載したように，導入療法及び維持療法のいずれにおいてもウパダシチニブの曝露量の増加に伴う安全性イベントの増加はみとめられなかったことを考慮すると，肝機能正常患者と比較して，軽度及び中等度肝機能障害患者においてウパダシチニブの曝露量が高い（AUC で最高 28%，C_{max} で最高 43%）としても，臨床的に意味のある影響は与えないと考えられ，軽度及び中等度肝機能障害を有する UC 患者において用量調整の必要はないと考えられた。なお，重度肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

強い CYP3A 阻害剤との併用

強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールとウパダシチニブを併用したとき，ウパダシチニブ血漿中曝露量（AUC）は約 75%上昇した（2.7.2.3.2.6 項）。この曝露の上昇を考慮して，強い CYP3A 阻害剤と併用する際は，導入療法での用法・用量は 30 mg 1 日 1 回，維持療法での用法・用量は 15 mg 1 日 1 回とすることが適切であると考えられる。

参考文献

1. FDA Guidance Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications Guidance for Industry 2017.
2. Ho RH, Kim RB. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. Clin Pharmacol Ther. 2005;78(3):260-77.
3. Yamashita F, Sasa Y, Yoshida S, et al. Modeling of rifampicin-induced CYP3A4 activation dynamics for the prediction of clinical drug-drug interactions from in vitro data. PLoS One. 2013;8(9):e70330.
4. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, et al. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. Clin Pharmacokinet. 2003;42:819-50.
5. Heine Rt, Binkhorst L, de Grana AJM, et al. Population pharmacokinetic modelling to assess the impact of CYP2D6 and CYP3A metabolic phenotypes on the pharmacokinetics of tamoxifen and endoxifen. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(3):572-86.

6. Hwang JG, Kyung-Sang Y, SeungHwan L. Comparison of the pharmacokinetics of highly variable drugs in healthy subjects using a partial replicated crossover study: a fixed-dose combination of fimasartan 120 mg and atorvastatin 40 mg versus separate tablets. Drug Des Devel Ther. 2020;14:1953-61.
7. Zava D. A bioequivalence study of two formulations of rosuvastatin. J Bioeq Stud. 2019;5(1):104.

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 有効性の評価項目 15
2.7.3.1.2.1 各評価項目の定義 15
2.7.3.1.2.1.1 疾患活動性及び症状 15
2.7.3.1.2.1.2 内視鏡的及び組織学的評価 17
2.7.3.1.2.1.3 炎症のバイオマーカー 18
2.7.3.1.2.1.4 生活の質（QOL） 18
2.7.3.1.2.2 主要評価項目 19
2.7.3.1.2.3 副次評価項目 19
2.7.3.1.3 解析対象集団 22
2.7.3.1.3.1 個々の試験の解析対象集団 22
2.7.3.1.3.2 日本人部分集団 24
2.7.3.1.3.3 有効性併合解析の解析対象集団 24
2.7.3.1.4 統計解析 26
2.7.3.1.4.1 第 IIb 相導入療法用量探索試験：M14-234 試験 Substudy 1 26
2.7.3.1.4.2 第 III 相導入療法試験：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験 28
2.7.3.1.4.3 第 III 相維持療法試験：M14234 試験 Substudy 3 32
2.7.3.1.4.4 第 III 相長期継続投与試験：M14-533 試験 38
2.7.3.1.4.5 有効性併合解析 39
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 42
2.7.3.2.1 第 IIb 相導入療法用量探索試験：M14-234 試験 Substudy 1 42
2.7.3.2.2 第 III 相導入療法試験：M14-234 試験 Substudy 2 51
2.7.3.2.3 第 III 相導入療法試験：M14-675 試験 65
2.7.3.2.4 第 III 相維持療法試験：M14-234 試験 Substudy 3 78
2.7.3.2.5 第 III 相長期継続投与試験：M14-533 試験 103
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 104
2.7.3.3.1 試験対象集団 104
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 104
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性 106
2.7.3.3.1.3 ベースラインの疾患特性 106

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 106
2.7.3.3.2.1 導入療法プラセボ対照併合解析 106
2.7.3.3.2.1.1 疾患活動性及び症状 106
2.7.3.3.2.1.2 内視鏡的及び組織学的評価 112
2.7.3.3.2.1.3 炎症のバイオマーカー 115
2.7.3.3.2.1.4 生活の質（QOL） 118
2.7.3.3.2.2 導入療法延長投与併合解析 122
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 125
2.7.3.3.3.1 日本人部分集団及び全体集団の結果の一貫性 125
2.7.3.3.3.1.1 第 IIb 相導入療法用量探索試験：M14-234 試験 Substudy 1 125
2.7.3.3.3.1.1.1 試験対象集団 125
2.7.3.3.3.1.1.2 主要評価項目 126
2.7.3.3.3.1.1.3 副次評価項目 128
2.7.3.3.3.1.2 第 III 相導入療法試験：M14-234 試験 Substudy 2 133
2.7.3.3.3.1.2.1 試験対象集団 133
2.7.3.3.3.1.2.2 主要評価項目 134
2.7.3.3.3.1.2.3 副次評価項目 136
2.7.3.3.3.1.3 第 III 相導入療法試験：M14-675 試験 141
2.7.3.3.3.1.3.1 試験対象集団 141
2.7.3.3.3.1.3.2 主要評価項目 142
2.7.3.3.3.1.3.3 副次評価項目 144
2.7.3.3.3.1.4 導入療法併合解析：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験 149
2.7.3.3.3.1.4.1 試験対象集団 149
2.7.3.3.3.1.4.2 主要評価項目 150
2.7.3.3.3.1.4.3 副次評価項目 152
2.7.3.3.3.1.5 第 III 相維持療法試験：M14-234 試験 Substudy 3 157
2.7.3.3.3.1.5.1 試験対象集団 157
2.7.3.3.3.1.5.2 主要評価項目 158
2.7.3.3.3.1.5.3 副次評価項目 160
2.7.3.3.3.1.6 第 III 相長期継続投与試験：M14-533 試験 167
2.7.3.3.3.1.6.1 試験対象集団 167
2.7.3.3.3.1.6.2 有効性評価項目 169
2.7.3.3.3.2 部分集団別の有効性解析 169
2.7.3.3.3.2.1 第 IIb 相導入療法用量探索試験：M14-234 試験 Substudy 1 169

2.7.3.3.3.2.2 導入療法プラセボ対照併合解析：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験 170
2.7.3.3.3.2.3 第 III 相維持療法試験：M14-234 試験 Substudy 3 172
2.7.3.3.3.2.4 第 III 相長期継続投与試験：M14-533 試験 175
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 175
2.7.3.4.1 第 III 相試験の用量設定根拠 175
2.7.3.4.1.1 第 III 相導入療法試験の用量設定根拠 175
2.7.3.4.1.2 第 III 相維持療法試験の用量設定根拠 175
2.7.3.4.2 推奨用法用量の設定根拠 176
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 177
2.7.3.5.1 第 III 相長期継続投与試験：M14-533 試験 177
2.7.3.5.1.1 疾患活動性及び症状 180
2.7.3.5.1.2 内視鏡的及び組織学的評価 182
2.7.3.5.1.3 Cohort 2 でウパダシチニブを増量した被験者での Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解 182
2.7.3.6 付録 184

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/UPA	upadacitinib	ウパダシチニブ
ALL UPA 集団	Long-Term All-UPA Analysis Set	長期全ウパダシチニブ併合解析集団
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AO	as observed	--
Bio-IR	biologic inadequate responders	生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容であった被験者/患者
BMI	body mass index	体容量指数
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	--
COA	Clinical Outcome Assessment	--
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DBMI	delta-based multiple imputation	--
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
EXT IND 集団	Extended Induction Treatment Analysis Set	導入療法延長投与併合解析集団
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	--
HEMR	histologic-endoscopic mucosal remission	--
HMI	hybrid multiple imputation	ハイブリッド多重補完法
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性タンパク
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	--
ID	identification	--
ISE	Integrated Summary of Efficacy	--
ITT	intent-to-treat	--
J-ISE	Japan Integrated Summary of Efficacy	--
JSA	Japan population subgroup analysis	--
LOCF	last observation carried forward	欠測データを直前の評価又は測定値で補完する手法
MAR	missing-at-random	--
MCP	multiple comparison procedure	多重比較法
MCP-Mod	multiple comparison procedure-modeling	--
MI	multiple imputation	多重補完法
MMRM	Mixed-Effect Model Repeat Measurement	混合効果・反復測定モデル
MNAR	missing-not-at-random	--

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）
MTX	methotrexate	メトトレキサート
Non-bio-IR	non-biologic-inadequate responders	従来の治療に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者/患者
NRI	non-responder imputation	ノンレスポンダーインピュテーション
NRI-C	non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19	新型コロナウイルス感染症による欠測データを扱うための多重補完法を取り入れたノンレスポンダーインピュテーション
NRI-NC	non-responder imputation with no special data handling for missing due to COVID-19	新型コロナウイルス感染症による欠測データを扱うための特別な解析手法を用いないノンレスポンダーインピュテーション
PC IND 集団	Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set	導入療法プラセボ対照併合解析集団
PGA	physician's global assessment	--
QD	quaque die (once daily)	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
RBS	rectal bleeding subscore	直腸出血サブスコア
REML	restricted maximum likelihood	制限付き最尤法
RTB	return-to-baseline	--
RTB-MI	multiple imputation incorporating return-to-baseline	--
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SFS	stool frequency subscore	排便回数サブスコア
SS	Substudy	--
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
US	United States	米国

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

ウパダシチニブの有効性は，潰瘍性大腸炎（以下「UC」）を対象とした第 IIb/III 相試験の 3 つの Substudy（以下「SS」）及び 2 つの第 III 相試験から評価した。

第 IIb/III 相試験である M14-234 試験は，第 IIb 相用量探索導入療法期（M14-234 試験 SS 1［5.3.5.1-1 項］），第 III 相用量検証導入療法期（M14-234 試験 SS 2［5.3.5.1-1 項］）及び第 III 相維持療法期（M14-234 試験 SS 3［5.3.5.1-3 項］）で構成された。M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び第 III 相試験である M14-675 試験（5.3.5.1-2 項）は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として，導入療法におけるウパダシチニブの有効性及び安全性を評価した。M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験の導入療法で臨床的改善を達成した被験者を対象として M14-234 試験 SS 3 を実施し，維持療法におけるウパダシチニブの有効性及び安全性を評価した。更に，M14-234 試験 SS 1 の導入療法期終了時に効果不十分であった被験者，M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者又は M14-234 試験 SS 3 を完了した被験者を対象として，第 III 相長期継続投与試験である M14-533 試験（5.3.5.2-1 項）を実施し，ウパダシチニブの長期安全性及び有効性を評価した。有効性評価に用いた臨床試験はいずれも評価資料であり，日本人を含む国際共同試験であった。

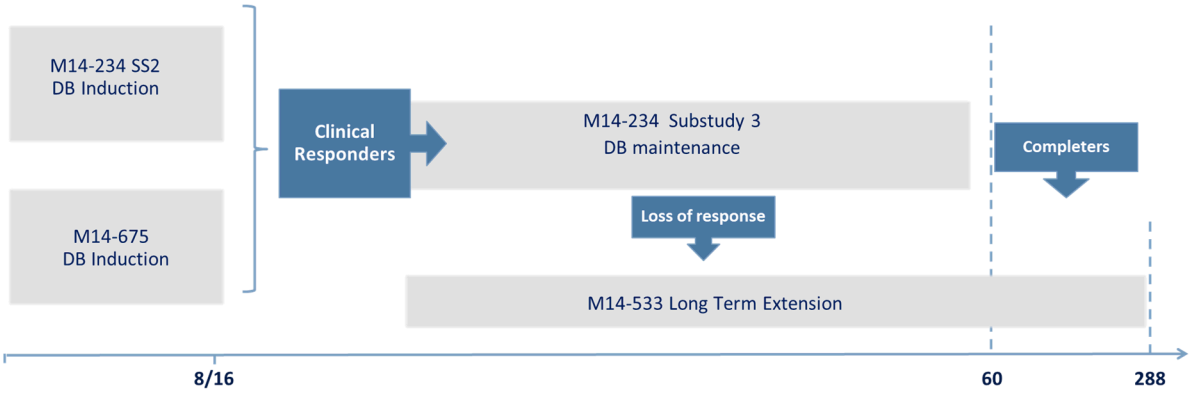
本申請時点で，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験は終了しており，すべての有効性解析を報告した治験総括報告書（以下「CSR」）を作成した。一方，M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験は実施中であり，これらの 2 試験について，本臨床的有効性ではデータカットオフまでの結果に基づき評価した。M14-234 試験 SS 3 の CSR（52 週間の有効性主要解析［検証的解析］）及び M14-533 試験の CSR（申請時中間解析）のデータカットオフ日は，いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

また，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした導入療法及び維持療法としての長期投与におけるウパダシチニブの有効性を包括的に検討するため，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2，M14-234 試験 SS 3，M14-675 試験及び M14-533 試験から得られた有効性データの併合解析を実施した。

UC を対象としたウパダシチニブの第 III 相試験の概要を図 2.7.3-1 に示す。

有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3-1，一覧を表 2.7.3.6-1，UC を対象としたウパダシチニブの第 IIb/III 相試験のプロセスフローを図 2.7.3-2 に示す。

図 2.7.3-1. UC を対象としたウパダシチニブの第 III 相試験の概要



COVID-19 = coronavirus disease 2019; DB = double-blind; QD = once daily; SS1 = Substudy 1; SS2 = Substudy 2; UC = ulcerative colitis

Note: Subjects who received upadacitinib 30 mg QD or 45 mg QD in M14-234 SS1 and who achieved clinical response at the end of the induction study could also enter the M14-234 Substudy 3. Subjects who did not achieve clinical response at the end of the induction study from the Phase 2b Study M14-234 SS1 or achieved clinical response per Partial Adapted Mayo Score but with missing endoscopy at Week 8/16 of Study M14-234 SS1 or Study M14-675 due to COVID-19 could also enter Study M14-533.

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験の概要

	M14-234 試験				
	Substudy 1 (導入療法)	Substudy 2 (導入療法)	Substudy 3 (維持療法)	M14-675 試験 (導入療法)	M14-533 試験 (長期継続投与)
試験の相	IIb	III	III	III	III
対象集団	従来の治療 (免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド) 及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容であった患者 (Bio-IR 又は Non-bio-IR)	従来の治療 (経口アミノサリチル酸製剤，免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド) 及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容であった患者 (Bio-IR 又は Non-bio-IR)	M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験を完了し，8 週間又は 16 週間の導入療法で臨床的改善を達成した被験者	従来の治療 (経口アミノサリチル酸製剤，免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド) 及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容であった患者 (Bio-IR 又は Non-bio-IR)	M14-234 試験 SS 1 の導入療法期終了時に効果不十分であった被験者，M14-234 試験 SS 3 で効果減弱した被験者，M14-234 試験 SS 3 を完了した被験者，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験で内視鏡検査が欠測となり M14-234 試験 SS 3 への移行の適格性判定のための Adapted Mayo スコアによる臨床的改善の評価ができなかった被験者 [a]
対照薬	プラセボ	プラセボ (導入療法期)	プラセボ (Cohort 1)	プラセボ (導入療法期)	プラセボ (Cohort 2)
ウパダシチニブ用法用量	7.5 mg，15 mg，30 mg，45 mg 1 日 1 回	45 mg 1 日 1 回	7.5 mg，15 mg，30 mg 1 日 1 回	45 mg 1 日 1 回	7.5 mg，15 mg，30 mg 1 日 1 回
ウパダシチニブ製剤	徐放性	徐放性	徐放性	徐放性	徐放性

	M14-234 試験				
	Substudy 1 (導入療法)	Substudy 2 (導入療法)	Substudy 3 (維持療法)	M14-675 試験 (導入療法)	M14-533 試験 (長期継続投与)
投与期間	8 週間	最長 16 週間 (投与 0 週時から 8 週時まで：導入療法期 投与 9 週時から 16 週時まで：延長治療期)	最長 52 週間	最長 16 週間 (投与 0 週時から 8 週時まで：導入療法期 投与 9 週時から 16 週時まで：延長治療期)	最長 288 週間
組入れ被験者数/ウパダシチニブ投与被験者数	382 例/336 例	474 例/404 例	1046 例/659 例	522 例/460 例	913 例/877 例
盲検性	二重盲検	投与 8 週時まで：二重盲検 延長治療期の投与 8 週時以降 16 週時まで：非盲検	二重盲検	投与 8 週時まで：二重盲検 延長治療期の投与 8 週時以降 16 週時まで：非盲検	Cohort 1：非盲検 [e] Cohort 2：盲検 [f]
有効性主要評価項目	投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 [b]	投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 [c]	投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 [c]	投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 [c]	なし
試験状況	終了	終了	継続中 [d]	終了	継続中

Bio-IR = 生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容であった被験者/患者，Non-bio-IR = 従来の治療に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者/患者，RBS = 直腸出血サブスコア，SFS = 排便回数サブスコア，SS = Substudy

a. 投与 8 週時又は投与 16 週時で部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善が認められたが，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）により投与 8 週時又は投与 16 週時の内視鏡検査が実施出来なかった被験者。

b. Adapted Mayo スコアが 2 以下で，SFS が 1 以下，RBS が 0，かつ内視鏡サブスコアが 1 以下。

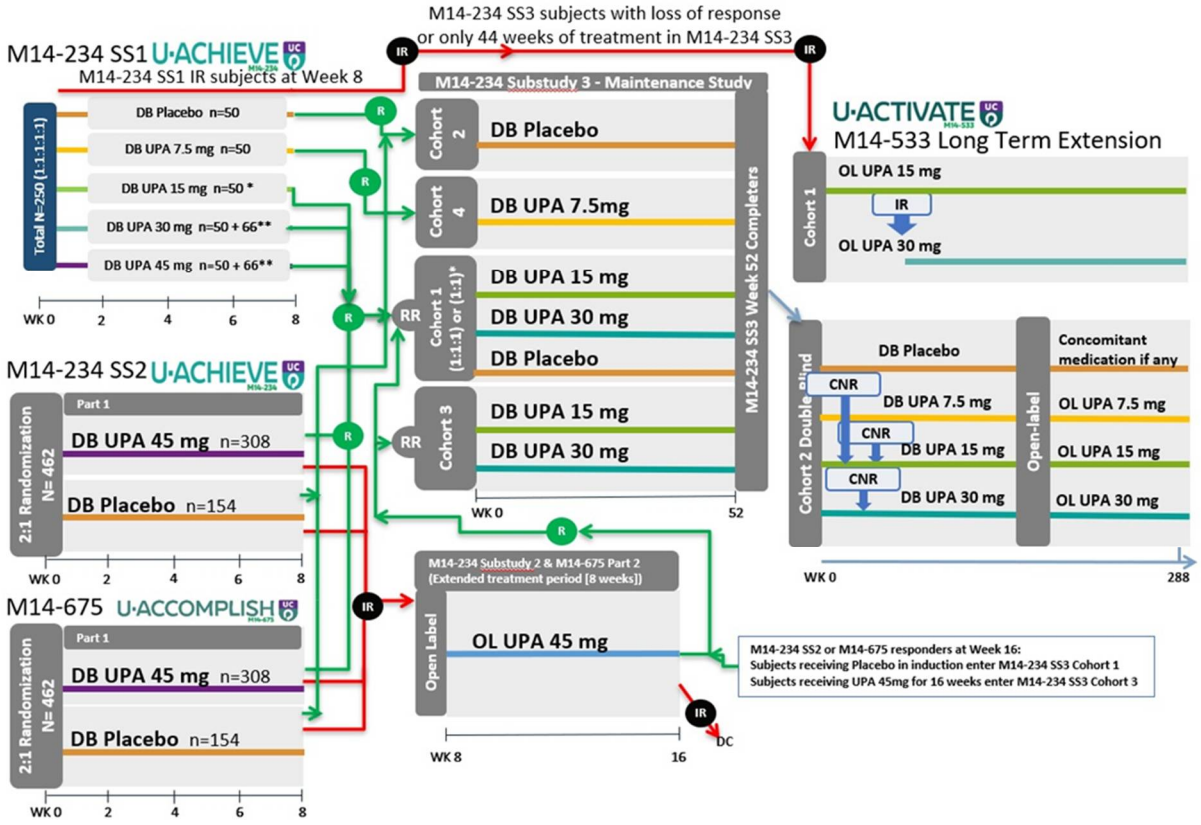
c. Adapted Mayo スコアが 2 以下で，SFS が 1 以下かつベースラインを超えない，RBS が 0，かつ内視鏡サブスコアが 1 以下。
内視鏡検査中に脆弱性を示す所見が認められ，その他の内視鏡的活動が「軽度」の場合，内視鏡サブスコアは 2 とした。

d 有効性主要解析は，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回 8 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法期を 52 週間とした治験実施計画書に基づき Cohort 1 に組み入れた最初の 451 例の被験者を対象として実施したが，M14-234 試験 SS 3 は本申請時点で継続中である。

e M14-533 試験の Cohort 1 では，M14-234 試験 SS 1 の導入療法期終了時に効果不十分であった被験者，又は M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者を対象とした。

f M14-533 試験の Cohort 2 では，M14-234 試験 SS 3 を投与 52 週時まで完了した被験者を対象とした。

図 2.7.3-2. UC を対象としたウパダシチニブの第 IIb/III 相試験のプロセスフロー



CNR=clinical non-remission (per adapted Mayo score); DB = double-blind; DC = discontinue; IR = inadequate response; OL = open-label; R = response; RR = re-randomization; SS1 = Substudy 1; SS2 = Substudy 2; SS3 = Substudy 3; UPA = upadacitinib; WK = week

* Responders who received upadacitinib 15 mg in Study M14-234 SS1 were randomized 1:1 to upadacitinib 15 mg or placebo in Study M14-234 SS3 Cohort 1.

** In total, 132 additional subjects were planned to be randomized to the upadacitinib 30 mg (66) or 45 mg (66) arms during the dose selection analysis period of Study M14-234 SS1.

Notes: Planned sample size by treatment group for the induction studies are provided.
Study M14-533 Cohort 2 subjects in clinical non-remission at Week 0 will be eligible to dose escalate in a blinded manner (placebo and upadacitinib 7.5 mg to upadacitinib 15 mg; upadacitinib 15 mg to upadacitinib 30 mg).
Subjects originally assigned to upadacitinib 30 mg will continue on the same dose.

第 III 相試験の試験デザインの重要な特性

導入療法試験

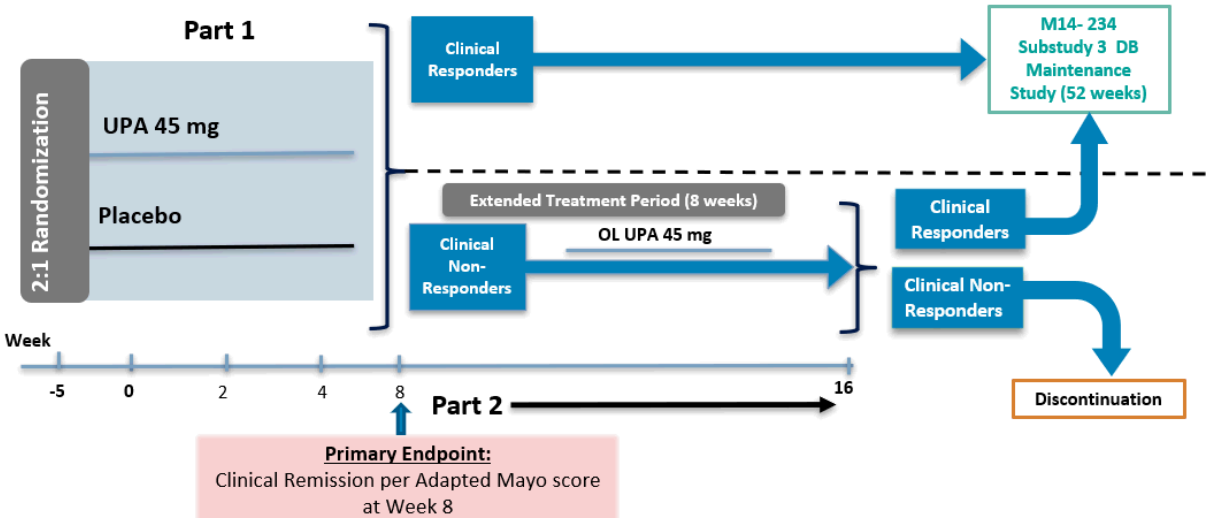
第 III 相導入療法試験である M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験は，年齢が 16 歳以上 75 歳以下で，Adapted Mayo スコアが 5–9，かつ内視鏡サブスコアが 2–3 の中等症から重症の活動性 UC を有しており，経口アミノサリチル酸製剤，副腎皮質ステロイド，免疫調節薬及び/又は生物

11

学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容であった患者を対象として実施した多施設共同試験であった。

UC を対象としたウパダシチニブの第 III 相導入療法試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の試験デザインの概略を図 2.7.3-3 に示す。

図 2.7.3-3. UC を対象としたウパダシチニブの第 III 相導入療法試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の試験デザインの概略



DB = double-blind; OL = open-label; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Note: Study M14-234 Substudy 2, N = 474 randomized and treated (UPA 45 mg, n = 319; placebo, n = 155)
Study M14-675, N = 522 randomized, 521 treated (UPA 45 mg, n = 344; placebo, n = 177).
In each study, eligible subjects were randomized in a 2:1 ratio to one of the two treatment groups (double-blind upadacitinib 45 mg or matching placebo) for 8 weeks.

試験対象集団

導入療法試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）では，生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容であった患者（以下「Bio-IR」），及び従来の治療（経口アミノサリチル酸製剤，免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない患者（以下「Non-bio-IR」）を対象とした。生物学的製剤による前治療を最長 1 年間受けたが，保険の変更や十分にコントロールされた疾患など，効果不十分，効果減弱又は不耐容以外の理由で中止した患者は，Non-bio-IR とした。Bio-IR 又は Non-bio-IR と判断するために，被験者は治験実施計画書に規定された UC に対する前治療の種類，用量及び投与期間の基準を満たす必要があった。

12

投与方法

導入療法試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の Part 1 は，二重盲検プラセボ対照の 8 週間の導入療法期であり，被験者を 2：1 の比率でウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回又はプラセボ 1 日 1 回にランダム化した。投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成しなかった被験者は，Part 2 で更にウパダシチニブ 45 mg を非盲検下で 8 週間延長投与した。

主要評価項目及び順位付き副次評価項目

導入療法試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の主要評価項目は，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（Adapted Mayo スコアが 2 以下で，排便回数サブスコア［以下「SFS」］が 1 以下かつベースラインを超えない，直腸出血サブスコア［以下「RBS」］が 0，かつ内視鏡サブスコアが 1 以下と定義）であった。

主要評価項目である臨床的寛解の定義に用いた Adapted Mayo スコアには，被験者報告による SFS 及び RBS 並びに内視鏡検査による評価は含まれるが，Full Mayo スコアに含まれる physician's global assessment（以下「PGA」）は含まれない。主要評価項目を達成するためには，SFS が 1 以下かつベースラインを超えず，RBS が 0 で内視鏡サブスコアが 1 以下（内視鏡検査中に脆弱性を示す所見が認められ，その他の内視鏡的活動が「軽度」の場合，内視鏡サブスコアを 2 とする基準を適用）であることが必要であった。これは過去に実施した試験の一部で用いられた臨床的寛解の定義（RBS が 0 又は 1 で，内視鏡サブスコアが 1 以下［軽度の脆弱性の所見が認められた場合を許容する］）よりも厳格な定義であった。

副次評価項目は，疾患活動性及び症状，内視鏡的及び組織学的評価，炎症のバイオマーカー並びに生活の質（以下「QOL」）に関する評価項目であった。

ウパダシチニブの臨床試験で評価項目とした粘膜治癒には，内視鏡的寛解（内視鏡スコアが 0）及び組織学的寛解（Geboes スコアが 2 未満）の両方を必要とした。これは，粘膜治癒について，内視鏡的基準のみ（組織学的評価を伴わない）の定義又は内視鏡的及び組織学的基準をより低く設定した他の開発プログラムと比較して，より厳格な基準であった。Geboes スコアの精神測定学的特性及び Geboes スコアが 2 未満を達成することの臨床的意義に関するエビデンスは，Psychometric Evaluation Report of Histologic Indices for UC（5.3.5.4-8 項）を参照する。

その他に，便意切迫感及び腹痛の症状は Full Mayo スコアに含まれていないが，それらが QOL に与える影響については認識が高まっている。したがって，このような評価項目を取り入れることにより，UC の疾患負荷という補完的な面を把握できる。このような理由により，ウパダシチニブの臨床試験には，UC を対象とした臨床試験で一般的に評価されない 2 つの副次評価項目（便意切迫感を報告しなかった被験者及び腹痛を報告しなかった被験者の割合）を取り入れた。内容的妥当性及び精神測定学的特性のエビデンスについては，Clinical Outcome Assessment（以下「COA」）dossier of abdominal pain 及び COA dossier of bowel urgency（5.3.5.4-5 項及び 5.3.5.4-6 項）を参照する。

維持療法試験

試験対象集団

第 III 相維持療法試験である M14-234 試験 SS 3 は，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験を完了し，8 週間又は 16 週間の導入療法後に臨床的改善（Adapted Mayo スコアによる）を達成した被験者を対象とした（図 2.7.3-1）。

投与方法

維持療法試験（M14-234 試験 SS 3）に組み入れた被験者は，4 つの Cohort のうちのいずれかで，盲検下で治験薬（ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg，30 mg 又はプラセボ，1 日 1 回）を最長 52 週間投与した。有効性主要解析は，ウパダシチニブ 45 mg の 8 週間投与による導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法期を 52 週間とした治験実施計画書に基づき Cohort 1 にランダム化した最初の 450 例の被験者を対象とする計画であった。Cohort 1 の被験者は，ウパダシチニブ 15 mg，30 mg 又はプラセボのいずれかに 1：1：1 の比率でランダム化した。ウパダシチニブ 45 mg の 16 週間投与による導入療法で臨床的改善を達成した被験者は，Cohort 3 でウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg のいずれかに 1：1 の比率でランダム化した。この試験デザインにより，延長した導入療法で臨床的改善を達成した被験者を対象とした長期の有効性及び安全性の評価が可能となり，また，これらの被験者を主要解析から除外することで，潜在的な交絡因子である疾患特性の違いを排除した。投与群への割付けの詳細は，M14-234 試験 SS 3 の CSR に示した。

主要評価項目及び副次評価項目（全体の第 I 種の過誤率を制御して評価したすべての評価項目）

維持療法試験（M14-234 試験 SS 3）の主要評価項目は，投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（Adapted Mayo スコアが 2 以下で，SFS が 1 以下かつベースラインを超えない，RBS が 0，かつ内視鏡サブスコアが 1 以下と定義）であった。副次評価項目は，疾患活動性及び症状，内視鏡的及び組織学的評価，炎症のバイオマーカー並びに QOL の改善と，導入療法により得られた治療効果の維持に関する評価項目であった。

長期継続投与試験

第 III 相長期継続投与試験である M14-533 試験では，ウパダシチニブの長期安全性及び有効性を最長 288 週間まで評価することとした。本試験は 2 つの Cohort で構成された。

試験対象集団及び投与方法

Cohort 1 は，M14-234 試験 SS 1 の導入療法期終了時に効果不十分であった被験者，又は M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者を対象とした。被験者には，ウパダシチニブ 15 mg を非盲検下で投与し，効果不十分と判断された場合は 30 mg に増量できることとした。

Cohort 2 は，M14-234 試験 SS 3 で 52 週間の維持療法を完了した被験者を対象とした。M14-234 試験 SS 3 の投与 52 週時に臨床的寛解を達成した被験者は，長期継続投与試験（M14-533 試験）で維持療法試験と同じ用量で投与を継続した。臨床的寛解を達成しなかった被験者は，長期継

続投与試験の投与 0 週時に盲検下で増量した。元々プラセボ又はウパダシチニブ 7.5 mg を投与していた被験者は 15 mg に増量し，元々15 mg を投与していた被験者は 30 mg に増量した。元々 30 mg を投与していた被験者は，同用量を継続した。

盲検化を含む第 III 相試験の詳細については，個々の試験の CSR 及び 2.7.3.2 項に記載した。

2.7.3.1.2 有効性の評価項目

2.7.3.1.2.1 各評価項目の定義

UC に対するウパダシチニブの有効性は，UC の疾患活動性及び症状，内視鏡的及び組織学的評価，炎症のバイオマーカー並びに QOL を評価する指標として広く認められ，確立された指標を用いて評価した。これらの評価項目の定義を以下に示す。これらの評価は，治験実施計画書に記載した定期的な間隔で実施した。

2.7.3.1.2.1.1 疾患活動性及び症状

疾患活動性

Mayo スコア

Full Mayo スコアは，SFS，RBS，PGA サブスコア及び内視鏡サブスコアからなる UC の疾患活動性の複合スコアである。各サブスコアの範囲は 0 から 3，Full Mayo スコアの範囲は 0 から 12 であり，スコアが高いほど疾患の重症度が高いことを示す。SFS は，0（当該被験者にとって通常の排便回数）から 3（通常の排便回数より 5 回以上多い）の選択肢から回答するリッカート尺度に基づき評価した。RBS は，0（出血なし）から 3（血液のみの排便）の選択肢から回答するリッカート尺度に基づき評価した。

疾患活動性の評価には，Full Mayo スコア，Adapted Mayo スコア，部分的 Adapted Mayo スコア及び部分的 Mayo スコアを用いた（表 2.7.3-2）。

表 2.7.3-2. Mayo スコア

	RBS (0–3)	SFS (0–3)	PGA サブスコア (0–3)	内視鏡 サブスコア (0–3)	スコアの 範囲
Full Mayo スコア	X	X	X	X	0–12
Adapted Mayo スコア	X	X		X	0–9
部分的 Adapted Mayo スコア	X	X			0–6
部分的 Mayo スコア	X	X	X		0–9

PGA = physician's global assessment，RBS = 直腸出血サブスコア，SFS = 排便回数サブスコア

症状

腹痛

腹痛は，想起期間を 24 時間として，0：腹痛なし，1：軽度（痛みを感じるが耐えられる），2：中等度（通常の活動が妨げられる）又は 3：高度（耐えられない）の選択肢から回答する尺度に基づき評価した。

便意切迫感

便意切迫感は，想起期間を 24 時間として，排便の必要性を感じた経験及び便失禁を防ぐためにトイレに駆け込んだ経験について，はい又はいいえの回答に基づき評価した。

内容的妥当性及び精神測定学的特性のエビデンスは，COA dossier of abdominal pain（5.3.5.4-5 項）及び COA dossier of bowel urgency（5.3.5.4-6 項）を参照する。

Mayo スコアを含む評価項目の定義

臨床的寛解及び臨床的改善について以下の評価項目を定義した。

臨床的寛解：

- Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解：
  - M14-234 試験 SS 1：Adapted Mayo スコアが 2 以下で，SFS が 1 以下，RBS が 0，かつ内視鏡サブスコアが 1 以下
  - M14-234 試験 SS 1 以外の試験：Adapted Mayo スコアが 2 以下で，SFS が 1 以下かつベースラインを超えない，RBS が 0，かつ内視鏡サブスコアが 1 以下（注：内視鏡検査中に脆弱性を示す所見が認められ，その他の内視鏡的活動が「軽度」の場合，内視鏡サブスコアを 2 とする）
- Full Mayo スコアによる臨床的寛解：Full Mayo スコアが 2 以下で，かついずれのサブスコアも 1 を超えない
- 部分的 Mayo スコアによる臨床的寛解：部分的 Mayo スコアが 2 以下で，かついずれのサブスコアも 1 を超えない

臨床的改善：

- Adapted Mayo スコアによる臨床的改善：Adapted Mayo スコアのベースラインからの減少が 2 以上かつ 30%以上，更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下
- Full Mayo スコアによる臨床的改善：Full Mayo スコアのベースラインからの減少が 3 以上かつ 30%以上，更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下
- 部分的 Mayo スコアによる臨床的改善：部分的 Mayo スコアのベースラインからの減少が 2 以上かつ 30%以上，更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下

- 部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善：部分的 Adapted Mayo スコアのベースラインからの減少が 1 以上かつ 30%以上，更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下

2.7.3.1.2.1.2 内視鏡的及び組織学的評価

内視鏡的及び組織学的評価では，治験担当医師とは別の外部の医師による中央画像判定を実施した。

Geboes スコア

Geboes スコア[1]は，UC の組織学的評価に用いる一般的な指標であり，7 項目から構成される。Geboes スコアを用いて，急性炎症及び慢性の UC の定性的な組織学的評価を実施した。Grade 0 は陰窩構造不整のみ，Grade 1 は慢性炎症，Grade 2 は粘膜固有層における好中球の浸潤所見あり，Grade 3 は上皮における好中球の浸潤所見あり，Grade 4 は陰窩破壊，Grade 5 はびらん又は潰瘍を示す。

内視鏡

Mayo スコアの内視鏡サブスコア（0：正常又は非活動性所見，1：軽症［発赤，血管透見像の減少］，2：中等症［著名に発赤，血管透見像の消失，脆弱，びらん］，3：重症［自然出血，潰瘍］の 0–3）に基づく。内視鏡検査中に脆弱性を示す所見が認められ，その他の内視鏡的活動が「軽度」の場合，M14-234 試験 SS 1 では内視鏡サブスコアを 1（軽症）としていたが，これ以外の M14-234 試験 SS 2，M14-234 試験 SS 3，M14-675 試験及び M14-533 試験では内視鏡サブスコアは 2（中等症）とした。

上記のスコアに基づく内視鏡的及び組織学的評価項目を以下のとおり定義した。

- 内視鏡的寛解：内視鏡サブスコアが 0
- 内視鏡的改善：内視鏡サブスコアが 0 又は 1
- 組織学的寛解：Geboes スコアが 2 未満
- 組織学的改善：Geboes スコアがベースラインから減少
- 組織学的－内視鏡的粘膜改善：内視鏡サブスコアが 0 又は 1 及び Geboes スコアが 3.1 以下
- 粘膜治癒（米国では histologic-endoscopic mucosal remission［HEMR］）：内視鏡サブスコアが 0 及び Geboes スコアが 2 未満（Geboes スコアの精神測定学的特性及び Geboes スコアが 2 未満を達成することの臨床的意義に関するエビデンスは，Psychometric Evaluation Report of Histologic Indices for UC［5.3.5.4-8 項］を参照）

2.7.3.1.2.1.3 炎症のバイオマーカー

高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）

高感度 C 反応性タンパク（以下「hsCRP」）は，末梢血における炎症を評価するために測定した。hsCRP 値の基準範囲は 5 mg/L 以下であり，hsCRP 値の低下は炎症の緩和を示す。

便中カルプロテクチン

便中カルプロテクチンは，腸の炎症を評価するために測定した。カルプロテクチンは，カルシウム及び亜鉛結合蛋白であり，急性炎症を特徴付ける一般的なエフェクター細胞である好中球では，そのサイトゾル分画中の可溶性蛋白全体の約 60%をカルプロテクチンが占める。便中のカルプロテクチンの基準範囲は 150 mg/kg 未満であり，カルプロテクチン量により，腸管内への好中球流出を非侵襲的に定量することができる[2]。

2.7.3.1.2.1.4 生活の質（QOL）

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（FACIT-F）

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（以下「FACIT-F」）は，貧血に関連する疲労を評価するために開発された。申請者は，更に UC を含む炎症性腸疾患（以下「IBD」）を対象として FACIT-F を使用することの妥当性を検証した（内容的妥当性及び精神測定学的特性のエビデンスは，COA dossier for FACIT-F［5.3.5.4-7 項］を参照）。疲労に関する 13 項目の質問から構成され，FACIT-F 質問票の 13 項目に対する回答は 5 段階のリッカート尺度で評価した。回答に対応した選択肢は，（i）全くあてはまらない：0 ポイント，（ii）わずかにあてはまる：1 ポイント，（iii）多少あてはまる：2 ポイント，（iv）かなりあてはまる：3 ポイント，（v）非常によくあてはまる：4 ポイントである。合計スコアの範囲は 0 から 52 までであり，スコアが高いほど疲労が少ないことを示す[3]。

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（以下「IBDQ」）は，リッカート尺度の 32 項目からなる疾患特異的な評価手段である。合計スコアの範囲は，7 段階の回答選択肢を用いて，32 から 224 までであり，高いスコアは健康に関連した QOL が良いことを示す。IBDQ の尺度は，腸症状，全身症状，情緒機能及び社会的機能の 4 つの構成要素の下位尺度を含む[4, 5]。

IBDQ による寛解又は改善の定義

- IBDQ の寛解：IBDQ 合計スコアが 170 以上
- IBDQ の改善：ベースラインと比較して IBDQ 合計スコアの 16 以上の増加
- IBDQ 腸症状ドメインの改善：ベースラインと比較して IBDQ 腸症状ドメインスコアが 6 以上の増加

- IBDQ 疲労項目の改善：ベースラインと比較して IBDQ 疲労項目スコアが 1 以上の増加

2.7.3.1.2.2 主要評価項目

第 IIb 相及び第 III 相導入療法試験である M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の主要評価項目は，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の割合（臨床的寛解率）であった。

第 III 相維持療法試験である M14-234 試験 SS 3 の主要評価項目は，投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率であった。

Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解の定義は，2.7.3.1.2.1.1 項に示したとおり，M14-234 試験 SS 1 とそれ以外の試験で定義が異なる。

長期継続投与試験である M14-533 試験では，最長 288 週間の投与を通してウパダシチニブの長期安全性及び忍容性を評価することが主な目的であり，有効性評価は探索的であるため，有効性の主要評価項目は設定しなかった。

2.7.3.1.2.3 副次評価項目

M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2，M14-675 試験及び M14-234 試験 SS 3 では，順位付き副次評価項目を以下のとおりに設定した（定義は 2.7.3.1.2.1 項参照）。また，順位付けしていないその他の有効性評価項目を追加評価項目として設定した。

M14-234 試験 Substudy 1

M14-234 試験 SS 1 の副次評価項目を以下に示す。M14-234 試験 SS 1 のベースライン来院日は，治験薬の初回投与日と定義した。

1. 投与 8 週時の内視鏡的改善率
2. 投与 8 週時の Full Mayo スコアによる臨床的寛解率
3. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率
4. 投与 2 週時の部分的 Mayo スコアによる臨床的改善率
5. 投与 8 週時の Full Mayo スコアのベースラインからの変化量
6. 投与 8 週時の内視鏡的寛解率
7. 投与 8 週時の組織学的改善率

M14-234 試験 SS 1 の追加評価項目は，M14-234 試験 SS 1 統計解析計画書（以下「SAP」：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Appendix 16.1　9）に記載した。

M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の Part 1 の順位付き副次評価項目を以下に示す。M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験のベースラインは，治験薬の初回投与前又は治験薬を投与していない場合はランダム化より前の最後の非欠測データと定義した。

1. 投与 8 週時の内視鏡的改善率
2. 投与 8 週時の内視鏡的寛解率
3. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率
4. 投与 2 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率
5. 投与 8 週時の組織学的－内視鏡的粘膜改善率
6. 投与 8 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合
7. 投与 8 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合
8. 投与 8 週時の組織学的改善率
9. 投与 8 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量
10. 投与 8 週時の粘膜治癒率
11. 投与 8 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量

また，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の Part 2 で検討した追加評価項目を以下に示す。

- 投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率
- 投与 16 週時の内視鏡的改善率
- 投与 16 週時の内視鏡的寛解率
- 投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率
- 投与 10 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率
- 投与 16 週時の組織学的－内視鏡的粘膜改善率
- 投与 16 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合
- 投与 16 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合
- 投与 16 週時の組織学的改善率
- 投与 16 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量
- 投与 16 週時の粘膜治癒率
- 投与 16 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の上記以外の追加評価項目は，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の SAP（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Appendix 16.1　9 及び M14-675 試験 CSR Appendix 16.1　9）に記載した。

M14-234 試験 Substudy 3

M14-234 試験 SS 3 の順位付き副次評価項目を以下に示す。以下の項目は，すべて投与 52 週時に評価した。ただし，維持療法期を 44 週間とした治験実施計画書に基づき，M14-234 試験 SS 1 から組み入れた被験者については，投与 44 週時に評価した。M14-234 試験 SS 3 のベースライン来院日は，特に記載しない限り，導入療法試験（M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験）での治験薬の初回投与日とした。また，M14-234 試験 SS 3 の維持療法としてのベースライン来院日は，導入療法試験の最終来院日とした。

1. 投与 52 週時の内視鏡的改善率
2. 導入療法試験（M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験）で Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率
3. 導入療法試験で Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者のうち，投与 52 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成し，かつ副腎皮質ステロイドを投与 52 週時までに 90 日間以上離脱していた被験者の割合
4. 導入療法試験で内視鏡的改善を達成した被験者での投与 52 週時の内視鏡的改善率
5. 投与 52 週時の内視鏡的寛解率
6. 導入療法試験で Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率
7. 投与 52 週時の組織学的－内視鏡的粘膜改善率
8. 投与 52 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量
9. 投与 52 週時の粘膜治癒率
10. 投与 52 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合
11. 投与 52 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合
12. 投与 52 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量

M14-234 試験 SS 3 の追加評価項目は，M14-234 試験 SS 3 の SAP（M14-234 試験 SS 3 CSR Appendix 16.1　9）に記載した。

M14-533 試験

M14-533 試験では，有効性評価は探索的に実施した。M14-533 試験のベースライン来院日は，特に記載しない限り，導入療法試験（M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験）での治験薬の初回投与日とした。また，M14-533 試験の維持療法としてのベースライン来院日は，導入療法試験の最終来院日とした。

本臨床的有効性で検討した M14-533 試験の有効性評価項目を以下に示す。

- 投与 0 週時，投与 48 週時及びそれ以降の投与 48 週ごとの評価時点での Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率
- 投与 0 週時，投与 48 週時及びそれ以降の投与 48 週ごとの評価時点での Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率
- Cohort 2 でウパダシチニブを増量した被験者での投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率
- Cohort 2 でウパダシチニブを増量した被験者での投与 8 週時の内視鏡的改善率
- Cohort 2 でウパダシチニブを増量した被験者での投与 8 週時の内視鏡的寛解率
- 投与 0 週時，投与 48 週時及びそれ以降の投与 48 週ごとの評価時点での内視鏡的改善率
- 投与 0 週時，投与 48 週時及びそれ以降の投与 48 週ごとの評価時点での内視鏡的寛解率

M14-533 試験のその他の有効性評価項目は，M14-533 試験の SAP（M14-533 試験 CSR Appendix 16.1　9）に記載した。

2.7.3.1.3　解析対象集団

2.7.3.1.3.1　個々の試験の解析対象集団

ウパダシチニブの有効性の解析は，intent-to-treat（以下「ITT」）集団を対象として実施した。ITT 集団では，被験者がランダム化された投与群に基づき集計した。

各試験の有効性解析に用いた解析対象集団を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3. 各試験の有効性解析に用いた解析対象集団

試験番号	解析対象集団	解析対象集団の構成
M14-234 試験 SS 1	ITT 集団	ITT1A 集団の被験者 (主要被験者) に ITT1B 集団の被験者 (追加被験者) を加えたすべての被験者
	ITT1A 集団	用量設定解析時に M14-234 試験 SS 1 でランダム化し，治験薬を 1 回以上投与した被験者
	ITT1B 集団	用量設定解析期間中に追加で組み入れ，ウパダシチニブ 30 mg 群又は 45 mg 群にランダム化し，治験薬を 1 回以上投与した被験者
M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験	ITT1 集団	8 週間の二重盲検導入療法期である Part 1 でランダム化し，二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与した被験者
	ITT2 集団	8 週間の非盲検延長治療期である Part 2 で，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回を 1 回以上投与した被験者
M14-234 試験 SS 3	ITT 集団	維持療法試験 (M14-234 試験 SS 3) で治験薬を 1 回以上投与した被験者
	ITTA 集団	ITT 集団のうち，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回 8 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法期を 52 週間とした治験実施計画書に基づき Cohort 1 に組み入れた最初の 450 例の被験者 [a]
	ITTB 集団	ITT 集団のうち，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回 16 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し，Cohort 3 に組み入れた被験者
	ITTC 集団	ITT 集団のうち，維持療法期を 44 週間とした治験実施計画書初版，改訂 1 版又は 2 版に基づき組み入れた被験者
	ITTD 集団	ITT 集団のうち，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回 8 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法期を 52 週間とした治験実施計画書に基づき Cohort 1 に組み入れた被験者
	ITTE 集団	ITT 集団のうち，プラセボ，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg 1 日 1 回 8 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法期を 52 週間とした治験実施計画書に基づき組み入れた被験者
M14-533 試験	ITT 集団	長期継続投与試験 (M14-533 試験) で治験薬を 1 回以上投与した被験者
	ITTA 集団	ITT 集団のうち，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回 8 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法期を 52 週間とした治験実施計画書に基づき維持療法試験 (M14-234 試験 SS 3) の Cohort 1 に組み入れた後，長期継続投与試験 (M14-533 試験) の Cohort 1 に組み入れた被験者 (ITTA1 集団) 及び Cohort 2 に組み入れた被験者 (ITTA2 集団)
	ITTB 集団	ITT 集団のうち，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回 16 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法試験 (M14-234 試験 SS 3) の Cohort 3 に組み入れた後，長期継続投与試験 (M14-533 試験) の Cohort 1 に組み入れた被験者 (ITTB1 集団) 及び Cohort 2 に組み入れた被験者 (ITTB2 集団)

ITT = intent-to-treat，SS = Substudy

a. 実際に ITTA 集団に含まれた被験者は 451 例であった。

2.7.3.1.3.2 日本人部分集団

有効性評価に用いた臨床試験は，いずれも日本人を含む国際共同試験であり，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（M14-234 試験 SS 1&2 Japan population subgroup analysis［以下「JSA」］：5.3.5.4-1 項，M14-675 試験 JSA：5.3.5.4-2 項，M14-234 試験 SS 3 JSA：5.3.5.4-3 項，M14-533 試験 JSA：5.3.5.4-4 項）。

日本人部分集団は，症例報告書に入力された治験実施医療機関が所在する国に基づいて集計した。

2.7.3.1.3.3 有効性併合解析の解析対象集団

中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした有効性の評価試験（M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2，M14-675 試験，M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験）を対象として，有効性併合解析を実施した。有効性併合解析の主な目的は，以下のとおりであった。

1. 8 週間の二重盲検導入療法期のデータを併合し，主な有効性評価項目に基づき，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与の導入療法としての有効性をプラセボと比較して評価する。
2. ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回 8 週間投与の導入療法では臨床的改善を達成しなかった被験者を対象として，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回 16 週間投与の導入療法としての有効性を評価する。
3. ウパダシチニブの維持療法としての長期有効性を評価する。

有効性併合解析は，ランダム化し，治験薬を 1 回以上投与した被験者が含まれる ITT 集団を対象として実施した。ITT 集団では，被験者がランダム化された投与群に基づき集計した。有効性併合解析の解析対象集団の構成及び定義を表 2.7.3-4 に示す。なお，ランダム化二重盲検プラセボ対照デザインによる 52 週間の維持療法としてのウパダシチニブの有効性の解析結果は，M14-234 試験 SS 3 の CSR（5.3.5.1-3 項）に示したため，有効性併合解析には含めなかった。有効性併合解析の統計解析計画及び解析結果は，Integrated Summary of Efficacy（以下「ISE」：5.3.5.3-1 項）に示した。

また，各併合解析集団について，日本人部分集団を解析対象とした部分集団解析も実施した。日本人部分集団の結果は，Japan Integrated Summary of Efficacy（以下「J-ISE」：5.3.5.3-3 項）に示した。

表 2.7.3-4. 有効性併合解析の解析対象集団の構成及び定義

併合解析集団	目的	投与群	定義
導入療法プラセボ対照併合解析集団 (PC IND 集団)	8 週間の導入療法でのウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性を検証する。 8 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照の導入療法期での主要評価項目及び副次評価項目を評価するための主要な解析対象集団である。	ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回併合群 (45 mg 併合群)	第 III 相導入療法試験 (M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) の Part 1 でウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回群（以下「45 mg 群」）にランダム化し，二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与した被験者
		プラセボ 1 日 1 回併合群 （プラセボ併合群）	第 III 相導入療法試験 (M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) の Part 1 でプラセボ 1 日 1 回群（以下「プラセボ群」）にランダム化し，二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与した被験者
導入療法延長投与併合解析集団 (EXT IND 集団)	ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回 8 週間投与の導入療法では臨床的改善を達成しなかった被験者を対象として，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回 16 週間投与の導入療法の有効性を評価する。	ウパダシチニブ 45 mg/45 mg 1 日 1 回併合群 (45 mg/45 mg 併合群)	第 III 相導入療法試験 (M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) の Part 1 で，45 mg 群にランダム化した後に二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与し，Part 2 で，非盲検下でウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回を 1 回以上投与した被験者
長期全ウパダシチニブ併合解析集団 (ALL UPA 集団)	ウパダシチニブの長期有効性を評価する。	全ウパダシチニブ併合群	導入療法試験 (M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) で 45 mg 群にランダム化した被験者又は導入療法試験 (M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) で最初にプラセボ群にランダム化した後に非盲検下でウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回を投与した被験者で，更に，維持療法試験 (M14-234 試験 SS 3 [該当する場合]) 又は長期継続投与試験 (M14-533 試験) で，ウパダシチニブ 15 mg 若しくは 30 mg 1 日 1 回を投与した被験者

ISE = Integrated Summary of Efficacy, SS = Substudy

2.7.3.1.4 統計解析

本項では，本臨床的有効性で主にデータを提示する主要評価項目及び副次評価項目の解析について，重要な解析方法を要約する。その他の解析方法の詳細は各試験及び ISE の SAP（5.3.5.3-1 項）に記載した。

2.7.3.1.4.1 第 IIb 相導入療法用量探索試験：M14-234 試験 Substudy 1

<u>データの取扱い</u>

<u>打ち切り規定</u>

副腎皮質ステロイドの試験中の最高用量がベースライン時の用量を上回った被験者は，非改善例として取り扱い，その時点から試験終了時までの有効性評価を打ち切り（カテゴリー変数の評価項目では非改善例とし，カテゴリー変数以外の評価項目ではベースライン値とする）とした。

UC に関連する薬剤（経口アミノサリチル酸製剤，副腎皮質ステロイドの全身投与及びメトトレキサート［以下「MTX」］）をベースライン時に投与しておらず，試験中に投与を開始した被験者，又はこれらの薬剤の試験中の用量がベースライン時の用量を上回った被験者は，その時点から試験終了時までの有効性評価を打ち切り（カテゴリー変数の評価項目では非改善例とし，カテゴリー変数以外の評価項目では最終の評価又は測定値とする）とした。

<u>欠測データの取扱い</u>

M14-234 試験 SS 1 の有効性解析で用いた欠測データの取扱い手法を以下に示す。

- ノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI」）：
  NRI は，2 値変数の評価項目に用いた。2 値変数の評価項目は，「達成」又は「未達成」の他に，試験中止などの理由により欠測となる場合がある。欠測となった場合は，「未達成」として取り扱った。
- 欠測データを直前の評価又は測定値で補完する手法（以下「LOCF」）：
  LOCF は，以下の規則に従い，すべての評価項目（カテゴリー変数及び連続変数）に用いた。
  - ベースライン後の欠測データの補完には，ベースライン値及びベースライン前の値を用いない。
  - 投与 1 日目以降の欠測データの補完には，投与 1 日目以降かつ欠測データより前の最終評価又は測定値を用いる。ベースライン後に欠測ではない評価又は測定値が存在しない場合，LOCF 値は欠測となる。
- ハイブリッド多重補完法（以下「HMI」）：
  HMI は，主要評価項目の臨床的寛解率の解析に用いた。投与 8 週時以前に有効性の欠如又は有害事象により試験を中止した被験者は，非寛解例として取り扱った。有効性の欠如又は有害事象以外の理由により試験を中止した被験者は，多重補完法（以下「MI」）に従って分類した。

- 混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）：
  MMRM は，主要解析で時系列データを用いた連続変数の評価項目に用いた。MMRM は，ベースライン値を共変量，ランダム化層別因子，投与群，時期及び投与群－時期の交互作用を固定効果，投与群内の被験者を変量効果とした。無構造の分散共分散構造を用いて被験者内誤差をモデル化した。各時点での比較は，その時点での投与群間の対比とした。Satterthwaite の近似式を用いて，分母の自由度を推定した。
- As observed（以下「AO」）：
  AO 解析として，欠測データを補完しない解析を実施した。

解析方法

主要評価項目の解析

有効性主要評価項目は，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率とした。主要解析では，ITT1A 集団を対象とし，multiple comparison procedure-modeling（以下「MCP-Mod」）アプローチを用いて，主要評価項目のウパダシチニブ群とプラセボ群間の比較を行った。また，投与 8 週時の主要評価項目について，MCP-Mod アプローチを用いて 4 つのウパダシチニブ群とプラセボ群間の用量反応関係を明らかにした。ウパダシチニブ群とプラセボ群間の被験者の割合の差に関する対比較は，生物学的製剤の前治療歴，ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用及びベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（以下「CMH」）検定を用いて実施した。更に，割合の投与群間差に関する CMH に基づいた 95%信頼区間（以下「CI」）を算出した。欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI を用いた。

感度分析は，HMI 及び LOCF を用いて解析した。また，ITT1A 集団のうち，選択/除外基準を満たさなかった被験者を除外した解析も実施した。

副次評価項目の解析

カテゴリー変数の評価項目については，被験者の割合の差に関するウパダシチニブ群とプラセボ群間の対比較を，生物学的製剤の前治療歴，ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用及びベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）を層別因子とした CMH 検定を用いて実施した。更に，割合の投与群間差に関する CMH に基づいた 95%CI を算出した。欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI を用いた。副次評価項目の感度分析として，LOCF を用いた解析も実施した。

連続変数の評価項目については，投与群及び層別変数を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析（以下「ANCOVA」）を用いて解析した。ANCOVA を実施する際は，連続変数の評価項目について LOCF 及び AO 解析で実施し，推測目的において LOCF を主要解析とした。

繰り返し測定する連続変数の評価項目については，MMRM を用いて解析した。MMRM に含めるベースライン値は，性別，年齢，罹患期間，ベースラインでの免疫調節薬の使用及びベースラインでの hsCRP とした。各時点での比較は，その時点での投与群間の対比とした。

多重性の取扱い

MCP-Mod アプローチの MCP（multiple comparison procedure：多重比較法）のステップでは，候補となる複数の用量反応モデルを検討するために，効率的な傾向性検定を用いて解析を実施した。

主要評価項目及び副次評価項目に関するウパダシチニブ群とプラセボ群間の対比較では，名目 α を 0.05（両側有意水準）とした。M14-234 試験 SS 1 では，多重性の調整は行わなかった。

部分集団

主要評価項目について，以下の部分集団を用いて部分集団解析を実施した。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（中央値以下，中央値超）
- 人種（白人，非白人）
- ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用（あり，なし）
- ベースラインでの免疫調節薬の使用（あり，なし）
- ベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下，7 超）
- ベースラインでの Adapted Mayo スコア（中央値以下，中央値超）
- ベースラインでの Full Mayo スコア（9 以下，9 超）
- ベースラインでの Full Mayo スコア（中央値以下，中央値超）
- 抗腫瘍壊死因子（以下「TNF」）製剤の前治療歴（あり，なし）
- 生物学的製剤の前治療歴（あり，なし）
- ベースラインの体重（中央値以下，中央値超）
- ベースラインの全大腸炎（あり，なし）
- ベースラインでの罹患期間（中央値以下，中央値超）
- ベースラインの hsCRP（5 mg/L 以下，5 mg/L 超）
- ベースラインの hsCRP（中央値以下，中央値超）
- ベースラインのアルブミン（中央値以下，中央値超）
- 地域（米国，米国以外）

日本人部分集団解析では，全体集団の解析方法に準じ，解析を実施した。ただし，2 値変数の評価項目は被験者数が少なかったためカイ二乗検定により解析した。また，多重性の調整は行わなかった。

2.7.3.1.4.2 第 III 相導入療法試験：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験

導入療法試験である M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験は，同様の解析方法で実施した。

データの取扱い

中間事象の取扱い

導入療法試験である M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験で検討した潜在的な中間事象は，1）治験薬の早期中止，2）UC に関連する副腎皮質ステロイドの投与開始又は増量であった。中間事象の定義の詳細は，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の SAP に記載した。

UC に関連する副腎皮質ステロイドの中間事象の発現時点は，SAP に定義した事象のいずれかが被験者に発現した日と定義した。2 値変数の評価項目では，中間事象を発現した被験者は，中間事象発現時から導入療法試験終了時まで非改善例として取り扱い，連続変数の評価項目では，中間事象発現時から導入療法試験終了時までのすべての評価又は測定値を解析に用いないこととした。

欠測データの取扱い

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の有効性解析で用いた欠測データの取扱い手法を以下に示す。

1. カテゴリー変数の評価項目
   - 新型コロナウイルス感染症による欠測データを扱うための多重補完法を取り入れたノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI-C」）：
     NRI-C は，2 値変数の評価項目での欠測データを扱うための主要な解析手法として用いた。NRI-C では，新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）又は COVID-19 感染拡大に関連する物流上の制限による欠測データは MI を用い，それ以外の規定された来院の許容期間中に評価されなかった被験者（欠測又は試験の早期中止のいずれも）は非改善例として取り扱った。COVID-19 による欠測の場合は，来院ごとに MI に基づいて被験者を改善例又は非改善例に分類したが，それ以外の場合には，NRI-C で被験者を非改善例として取り扱った。更に，UC に関連する副腎皮質ステロイドの中間事象発現時以降の被験者は，非改善例に分類した。
   - 新型コロナウイルス感染症による欠測データを扱うための特別な解析手法を用いないノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI-NC」）：
     NRI-NC は，カテゴリー変数の評価項目の感度分析に用いた。NRI-NC は，上記の例外を除けば NRI-C と同じ手法であり，COVID-19 又は COVID-19 感染拡大に関連する物流上の制限による欠測データの場合でも，非改善例として取り扱った。UC に関連する副腎皮質ステロイドの中間事象発現時以降の被験者は，NRI-C と同様に非改善例として取り扱った。NRI-NC は，治験実施計画書で規定した NRI と同じ手法である。
   - HMI：
     HMI は，主要評価項目の感度分析に用いた。投与 8 週時以前に有効性の欠如又は有害事象により治験薬の投与を中止し，かつ利用可能な評価又は測定値がない被験者を，臨床的寛解の評価で非寛解例として取り扱った。有効性の欠如又は有害事象以外の理由により中止し，かつ利用可能な評価又は測定値がない被験者は，MI により補完したデータをもとに分類した。

- AO：
  AO 解析では，欠測データを補完しなかったため，規定来院時に評価されなかった被験者は，その来院時の AO 解析から除外された。AO 解析には，本試験で収集したすべての実測値を含めた。

NRI-C 及び HMI に用いた MI の詳細は，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の SAP に記載した。

2. 連続変数の評価項目

- MMRM：
  MMRM を用いた解析は，UC に関連する副腎皮質ステロイドの中間事象発現時以降の測定値を除いた，すべての来院時に収集された測定値を含めた混合モデルを用いて実施した。混合モデルでは，投与群，来院，投与群－来院の交互作用及びランダム化層別因子を固定効果（カテゴリー変数），ベースライン値を固定共変量（連続変数）とした。無構造の分散共分散行列を用い，モデルが収束しない場合は，1 次の自己回帰共分散行列又は複合対称共分散行列を用いることとした。制限付き最尤法（REML）に基づきパラメータを推定した。対応する来院時のモデルに基づく平均値を報告するために固定効果を用いた。

<u>解析方法</u>

<u>主要評価項目の解析</u>

有効性主要評価項目は，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率とした。主要な estimand は，ITT 集団を対象とした投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解（治験薬の早期中止の有無は問わず，UC に関連する副腎皮質ステロイドの開始又は増量がない）を達成した被験者の割合に関するウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回群（以下「45 mg 群」）及びプラセボ 1 日 1 回群（以下「プラセボ群」）間の差とした。

主要解析では，ITT1 集団を対象として 45 mg 群とプラセボ群間の臨床的寛解率を比較した。主要評価項目での投与群間差は，Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR），ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）及びベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）を層別因子とした CMH 検定を用いて評価した。臨床的寛解率の投与群間差について，CMH に基づいた両側 95%CI を算出した。欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI-C を用いた。

感度分析は，NRI-NC 及び HMI を用いて解析した。また，AO データを用いて CMH 検定を実施した。更に，逸脱による潜在的な影響を評価するため，主要評価項目の解析に影響を及ぼす可能性のある逸脱を除外した補足的な解析を実施した。

副次評価項目の解析

Part 1 の順位付き副次評価項目では，ITT1 集団を対象として 45 mg 群とプラセボ群間を比較した。2 値変数の評価項目は CMH 検定により解析し，欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI-C を用いた。感度分析は，NRI-NC を用いて実施した。連続変数の評価項目は，MMRM を用いて解析した。更に，AO データを用いた解析も実施した。

Part 2 の追加評価項目では，ITT2 集団を対象として要約統計量を算出した。また，欠測データを扱うための解析手法として NRI-C を用いた。

多重性の取扱い

主要評価項目及び順位付き副次評価項目の全体の第 I 種の過誤率は，fixed-sequence multiple testing procedure を用いて厳密に制御した。主要評価項目及び順位付き副次評価項目の順序に従って検定し，α を 0.05（両側有意水準）とした。

なお，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験のいずれでも，データモニタリング委員会（以下「DMC」）のレビューのための有効性解析（早期中止に関する中間解析）は計画しなかったため，DMC のレビューによる α の消費は不要であった。

部分集団

主要評価項目について，ITT1 集団を対象とし，以下の部分集団を用いて部分集団解析を実施した。ウパダシチニブ群とプラセボ群間の差の点推定値及び正規近似を用いた 95%CI を示した。また，欠測データを扱うための解析手法として NRI-C を用いた。部分集団解析では *P* 値は示さなかった。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（中央値以下，中央値超）
- 人種（白人，非白人）
- Bio-IR の状態（Bio-IR，Non-bio-IR）
- ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用（あり，なし）
- ベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下，7 超）
- ベースラインでの Full Mayo スコア（9 以下，9 超）
- Non-bio-IR での抗 TNF 製剤の前治療歴（あり，なし）
- Non-bio-IR での生物学的製剤の前治療歴（あり，なし）
- ベースラインの体重（中央値以下，中央値超）
- ベースラインの全大腸炎（あり，なし）
- ベースラインでの罹患期間（中央値以下，中央値超）
- ベースラインの hsCRP（5 mg/L 以下，5 mg/L 超）
- 地域（米国，米国以外）

また，以下の副次評価項目について，ITT1 集団を対象として Bio-IR の状態（Bio-IR，Non-bio-IR）別の部分集団解析を実施した。

- 投与 8 週時の内視鏡的寛解率
- 投与 8 週時の内視鏡的改善率
- 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率

日本人部分集団解析では，全体集団の解析方法に準じ，解析を実施した。ただし，2 値変数の評価項目は被験者数が少なかったためカイ二乗検定により解析した。また，多重性の調整は行わなかった。

2.7.3.1.4.3 第 III 相維持療法試験：M14234 試験 Substudy 3

M14-234 試験 SS 3 では，Cohort 1 の最初の 451 例の被験者（ITTA 集団）が 52 週間の維持療法試験を終了した後（投与 52 週時を完了又は投与 52 週時以前に早期中止した後），本申請のためのデータベース固定を行い，非盲検下で維持療法期 52 週間の主要な有効性解析（検証的解析）を実施した（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。本データベース固定時の ITTB 集団，ITTC 集団及び ITTE 集団の有効性解析は，治験実施計画書で規定した試験期間（52 週間又は 44 週間）を完了した被験者又は本試験を中止した被験者（ただし，本試験を中止していなければ，データカットオフ日までに治験実施計画書で規定した試験期間を完了できた被験者のみ）を対象に実施した。有効性に関する中間解析は計画しなかった。なお，全被験者が維持療法試験を完了するまで実施医療機関及び被験者に対して盲検を維持することとし，データベース固定時点で維持療法試験を完了していない被験者は，盲検下で試験完了まで同じ投与群で試験を継続することとした。

データの取扱い

中間事象の取扱い

維持療法試験である M14-234 試験 SS 3 で検討した潜在的な中間事象は，1）治験薬の早期中止，2）UC に関連するレスキュー治療の使用であった。UC に関連するレスキュー治療は，1）副腎皮質ステロイドの投与開始又は増量，2）副腎皮質ステロイド以外のレスキュー治療（アミノサリチル酸製剤，抗菌薬及び MTX の全身又は直腸投与）の投与開始又は増量とした。中間事象の定義の詳細は，M14-234 試験 SS 3 の SAP に記載した。

被験者が治験薬投与を早期中止したが試験は継続した場合，当該被験者が UC に関連するレスキュー治療を受けない限り，治験薬投与の早期中止より後に収集されたデータも解析に用いることとした。

UC に関連するレスキュー治療の中間事象の発現時点は，SAP に定義した事象のいずれかが被験者に発現した日と定義した。AO 解析の場合を除き，UC に関連するレスキュー治療の中間事

象を発現した被験者は，カテゴリー変数の評価項目では，UC に関連するレスキュー治療の中間事象発現時から維持療法試験終了時まで非改善例として取り扱い，連続変数の評価項目では，UC に関連するレスキュー治療の中間事象発現時から維持療法試験終了時までのすべての評価又は測定値を解析に用いないこととした。

欠測データの取扱い

M14-234 試験 SS 3 の有効性解析で用いた欠測データの取扱い手法を以下に示す。

1. カテゴリー変数の評価項目
   - NRI-C：
     NRI-C を主要な解析手法として用いた（定義は 2.7.3.1.4.2 項参照。ただし，定義中の「UC に関連する副腎皮質ステロイドの中間事象」は，M14-234 試験 SS 3 の解析では「UC に関連するレスキュー治療の中間事象」と読み替える。以下同様）。
   - NRI-NC：
     NRI-NC は，感度分析に用いた（定義は 2.7.3.1.4.2 項参照）。
   - HMI：
     HMI は，主要評価項目の感度分析に用いた。投与 52 週時以前に有効性の欠如又は有害事象により治験薬の投与を中止し，かつ利用可能な評価又は測定値がない被験者を，臨床的寛解の評価で非寛解例として取り扱った。有効性の欠如若しくは有害事象以外の理由により中止し，かつ利用可能な評価又は測定値がない被験者，又は投与 52 週時の評価又は測定値がない被験者は，MI により補完したデータをもとに分類した。更に，UC に関連するレスキュー治療の中間事象を発現した被験者は，発現時点及びそれ以降では非改善例として取り扱った。
   - AO：
     定義は 2.7.3.1.4.2 項参照。M14-234 試験 SS 3 の解析では，UC に関連するレスキュー治療の中間事象発現の有無に関わらず，本試験で収集したすべての実測値を含めた。

NRI-C 及び HMI に用いた MI の詳細は，M14-234 試験 SS 3 の SAP に記載した。

2. 連続変数の評価項目
   - UC に関連するレスキュー治療後の来院を取り扱う Multiple imputation incorporating return-to-baseline（以下「RTB-MI」）：
     RTB-MI を主要な解析手法として用いた。UC に関連するレスキュー治療の中間事象発現後の来院について，missing-at-random（以下「MAR」）の仮定からの潜在的な逸脱を評価するため，UC に関連するレスキュー治療を受けた被験者では，潜在的な治療効果がすべてウォッシュアウトされて「ベースラインに戻る」と仮定する return-to-baseline（RTB）アプローチを実施した。詳細は，M14-234 試験 SS 3 の SAP に記載した。
   - MMRM/ANCOVA：
     測定されていないデータ（UC に関連するレスキュー治療の中間事象が原因で欠測と

したデータを含む）を MAR として取り扱うことができると仮定し，UC に関連するレスキュー治療の中間事象発現以降のデータを除外して感度分析として MMRM/ANCOVA を実施した。

- Delta-based multiple imputation（以下「DBMI」）：
  missing-not-at-random（MNAR）モデル（UC に関連するレスキュー治療の中間事象発現以降のデータに対する仮定を変える）を DBMI により実施した。DMBI は 2 次元，すなわち，ウパダシチニブ群とプラセボ群で欠測となった評価項目に関する仮定を，独立に変えることができる。UC に関連するレスキュー治療の中間事象発現後のデータを欠測データに設定した後，すべての原因による欠測データを，一旦 MAR 仮定の下で MI により補完し，次に，シフトパラメータ（すなわち Δ）を，UC に関連するレスキュー治療の中間事象が原因で欠測となったデータに対して補完した値に適用した。Δ のペアごとに，完成したセットに MMRM/ANCOVA を適用し，Rubin の統合ルール（SAS proc MIANALYZE）を用いて推測を行った。解析対象となる評価項目ごとに，Δ が取る値の範囲（0– ± 100% × ［調整していない全被験者の実測値の平均値］に相当）に対して解析を繰り返した。
- AO：
  定義は 2.7.3.1.4.2 項参照。M14-234 試験 SS 3 の解析では，UC に関連するレスキュー治療の中間事象発現の有無に関わらず，本試験で収集したすべての実測値を含めた。

解析方法

主要評価項目の解析

有効性主要評価項目は，投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率とした。主要な estimand は，ITTA 集団を対象とした投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解（治験薬の早期中止の有無は問わず，UC に関連するレスキュー治療の使用がない）を達成した被験者の割合におけるウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回群（以下「15 mg 群」），ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回群（以下「30 mg 群」）及びプラセボ 1 日 1 回群（以下「プラセボ群」）間の差とした。

主要解析では，ITTA 集団を対象としてウパダシチニブの各用量群とプラセボ群間の臨床的寛解率を比較した。主要評価項目での投与群間差は，導入療法試験のベースラインでの Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR），投与 0 週時の臨床的寛解の状態（あり又はなし）及び投与 0 週時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）を層別因子とした CMH 検定を用いて評価した。臨床的寛解率の投与群間差について，CMH に基づいた両側 95%CI を算出した。また，欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI-C を用いた。

感度分析は，NRI-NC 及び HMI を用いて解析した。また，AO データを用いて CMH 検定を実施した。更に，逸脱による潜在的な影響を評価するため，主要評価項目の解析に影響を及ぼす可能性のある逸脱を除外した補足的な解析を実施した。

副次評価項目の解析

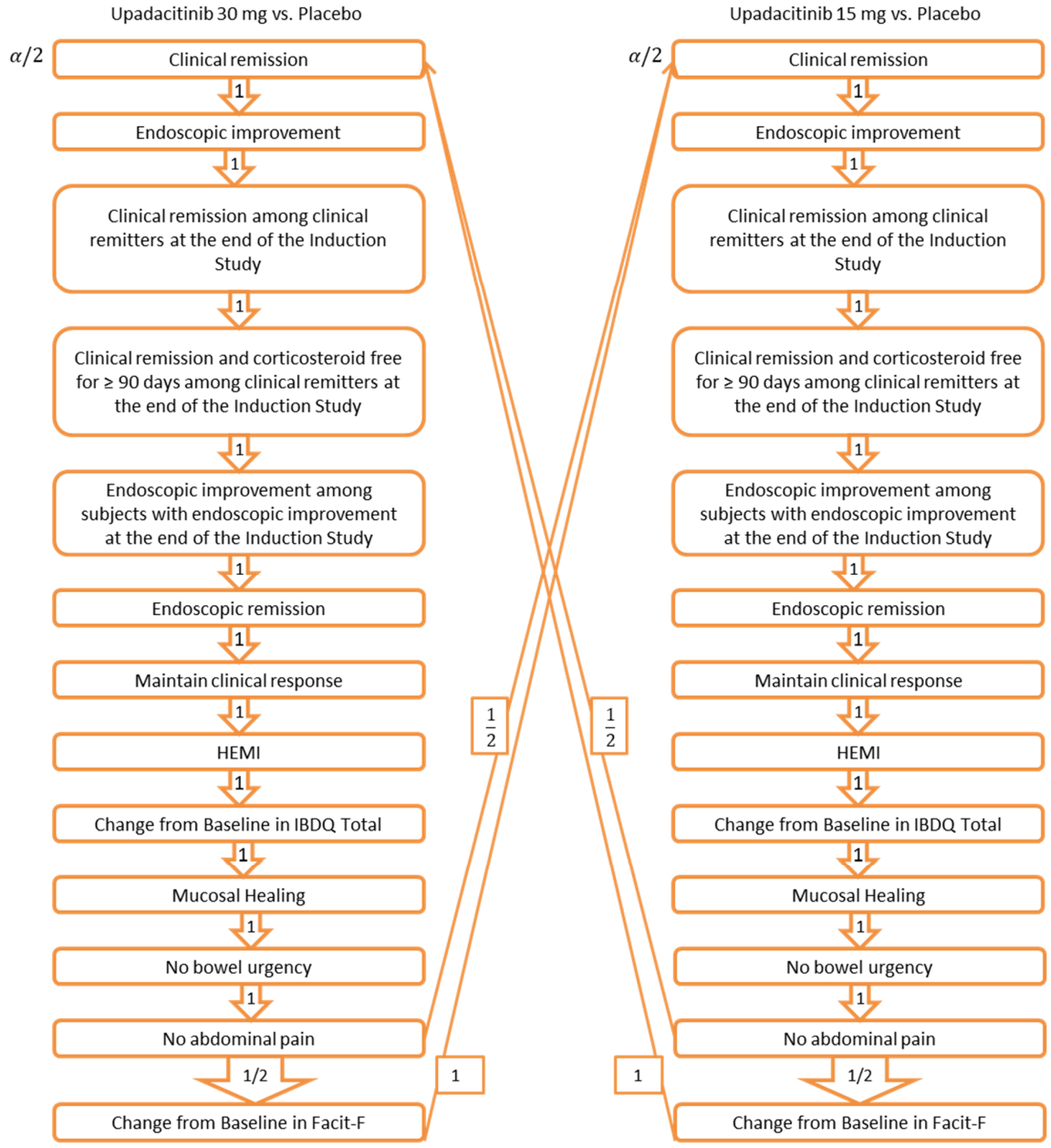
順位付き副次評価項目では，ITTA 集団を対象としてウパダシチニブの各用量群とプラセボ群間を比較した。2 値変数の評価項目は CMH 検定により解析し，欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI-C を用いた。感度分析は，NRI-NC を用いて実施した。連続変数の評価項目は，UC に関連するレスキュー治療の中間事象が原因で欠測となったデータの取り扱いとして RTB-MI アプローチを用いた ANCOVA モデルにより解析した。更に，AO のデータを用いた解析も実施した。また，補足的な解析として，連続変数の評価項目について，ANCOVA（UC に関連するレスキュー治療の中間事象発現時以降のデータを除く）及び DBMI 法による解析も実施した。

ITTB 集団，ITTC 集団及び ITTE 集団を対象として，主要評価項目及び副次評価項目の要約統計量を算出した。欠測データを扱うための解析手法として，2 値変数の評価項目では NRI-C，連続変数の評価項目では MMRM/ANCOVA 及び RTB-MI を用いた。

多重性の取扱い

M14-234 試験 SS 3 の Iterative graphical testing procedure による検定の手順を図 2.7.3-4 に示す。ウパダシチニブの 2 用量に対する主要評価項目及び順位付き副次評価項目の全体の第 I 種の過誤率は，multiple testing procedure を用いて厳密に制御した。主要評価項目及び順位付き副次評価項目の順序に従って検定し，プラセボと比較するウパダシチニブの各用量で α を 0.025（両側有意水準）として，主要評価項目の検定から開始した。その後の検定では，帰無仮説族の単一の仮説間だけでなく，異なる用量の帰無仮説族間でも事前に規定した重み付けに従って α を割り当てた。

図 2.7.3-4. 多重性の検定手順：M14-234 試験 Substudy 3（ITTA 集団）



FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, HEMI = 組織学的－内視鏡的粘膜改善, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, ITT = intent-to-treat

Note：図の矢印は，有意水準の移動順序を示す。割り当てられた有意水準で検定結果が有意となった場合，有意水準は矢印に従って次の評価項目へ移動する。矢印にある数字は，有意水準の移動の配分を示し，配分 1 及び 1/2 はそれぞれ有意水準の 100%及び 50%の移動を示す。割り当てられた有意水準で検定結果が有意とならなかった場合，有意水準は次の評価項目へ移動しない。

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 SAP Version 4.0 Figure 2

部分集団

ITTA 集団を対象とした主要評価項目に対して，以下の部分集団を用いた部分集団解析を実施した。ウパダシチニブ群とプラセボ群間の差の点推定値及び正規近似を用いた 95%CI を示した。また，欠測データを扱うための解析手法として NRI-C を用いた。部分集団解析では *P* 値は示さなかった。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（中央値以下，中央値超）
- 人種（白人，非白人）
- Bio-IR の状態（Bio-IR，Non-bio-IR）
- ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用（あり，なし）
- ベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下，7 超）
- ベースラインでの Full Mayo スコア（9 以下，9 超）
- Non-bio-IR での抗 TNF 製剤の前治療歴（あり，なし）
- Non-bio-IR での生物学的製剤の前治療歴（あり，なし）
- ベースラインの体重（中央値以下，中央値超）
- ベースラインの全大腸炎（あり，なし）
- ベースラインでの罹患期間（中央値以下，中央値超）
- ベースラインの hsCRP（5 mg/L 以下，5 mg/L 超）
- 地域（米国，米国以外）
- ベースラインでのアミノサリチル酸製剤の使用（あり，なし）

なお，カテゴリー別の被験者数が試験の計画被験者数の 10%未満となった場合，当該カテゴリーに対する部分集団解析を実施しないこととした。

また，以下の副次評価項目について，ITTA 集団を対象として Bio-IR の状態（Bio-IR，Non-bio-IR）別の部分集団解析を実施した。

- 投与 52 週時の内視鏡的改善率
- 導入療法試験の導入療法期終了時に臨床的寛解を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率
- 導入療法試験の導入療法期終了時に臨床的寛解を達成した被験者のうち，投与 52 週時までに 90 日間以上副腎皮質ステロイドを離脱し，かつ投与 52 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の割合
- 導入療法試験の導入療法期終了時に内視鏡的改善を達成した被験者での投与 52 週時の内視鏡的改善率
- 投与 52 週時の内視鏡的寛解率
- 投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率

- 投与 52 週時の組織学的－内視鏡的粘膜改善率
- 投与 52 週時の粘膜治癒率

日本人部分集団解析では，全体集団の解析方法に準じ，解析を実施した。ただし，2 値変数の評価項目は被験者数が少なかったためカイ二乗検定により解析した。また，多重性の調整は行わなかった。

2.7.3.1.4.4 第 III 相長期継続投与試験：M14-533 試験

M14-533 試験では，M14-234 試験 SS 3 の維持療法期 52 週間の主要な有効性解析のためのデータベース固定と同時にデータカットオフし，本申請のための中間解析を実施した（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

データの取扱い

欠測データの取扱い

2 値変数及び連続変数の評価項目では，欠測データを扱うための主要な解析手法として AO を用いた（定義は 2.7.3.1.4.2 項参照）。

解析方法

長期継続投与試験である M14-533 試験では，最長 288 週間の投与を通してウパダシチニブの長期安全性及び忍容性を評価することが主な目的であるため，有効性の評価項目については，要約統計量のみを算出した。

投与 0 週時，投与 48 週時及びそれ以降の投与 48 週ごとの Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率について，ITTA1 集団，ITTA2 集団，ITTB1 集団及び ITTB2 集団を対象とし，以下の部分集団を用いて部分集団解析を実施した。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（中央値以下，中央値超）
- 人種（白人，非白人）
- ベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下，7 超）
- ベースラインの全大腸炎（あり，なし）
- ベースラインでの罹患期間（中央値以下，中央値超）
- ベースラインの hsCRP（5 mg/L 以下，5 mg/L 超）
- Bio-IR の状態（Bio-IR，Non-bio-IR）

日本人部分集団解析では，全体集団の解析方法に準じ，解析を実施した。

2.7.3.1.4.5 有効性併合解析

有効性併合解析には，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験については試験終了時までのデータ，M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験についてはデータカットオフ日までのデータを含めた。

評価項目

主要評価項目

有効性併合解析の主要評価項目は，導入療法プラセボ対照併合解析集団（以下「PC IND 集団」）での投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率であった。

副次評価項目

有効性併合解析の PC IND 集団を対象とした副次評価項目（順位付けしていない）は，以下のとおりであった。

- 投与 8 週時の内視鏡的改善率
- 投与 8 週時の内視鏡的寛解率
- 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率
- 投与 2 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率
- 投与 8 週時の組織学的－内視鏡的粘膜改善率
- 投与 8 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合
- 投与 8 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合
- 投与 8 週時の組織学的改善率
- 投与 8 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量
- 投与 8 週時の粘膜治癒率
- 投与 8 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量

追加評価項目

有効性併合解析では，PC IND 集団を対象に，追加評価項目も評価した。PC IND 集団の追加評価項目は，ISE の SAP に記載した。

また，導入療法延長投与併合解析集団（以下「EXT IND 集団」）を対象として以下の追加評価項目を評価した。

- 投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率
- 投与 16 週時の内視鏡的改善率
- 投与 16 週時の内視鏡的寛解率

- 投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率
- 投与 16 週時の組織学的－内視鏡的粘膜改善率
- 投与 16 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合
- 投与 16 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合
- 投与 16 週時の組織学的改善率
- 投与 16 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量
- 投与 16 週時の粘膜治癒率
- 投与 16 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量

更に，長期全ウパダシチニブ併合解析集団（以下「ALL UPA 集団」）を対象として，ISE の SAP に記載した評価項目を評価した。なお，ALL UPA 集団を対象とした解析結果は ISE（5.3.5.3-1 項）に示し，本臨床的有効性には含めなかった。

データの取扱い

打ち切り規定

UC に関連する副腎皮質ステロイドについての打ち切り規定を，導入療法試験のすべての有効性評価に適用した。有効性併合解析で適用した打ち切り規定は，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験で規定した UC に関連する副腎皮質ステロイドの中間事象の取扱いと同様であった（2.7.3.1.4.2 項参照）。

欠測データの取扱い

有効性併合解析で用いた欠測データの取扱い手法を以下に示す。

1. カテゴリー変数の評価項目
   - NRI-C：
     NRI-C は，2 値変数の評価項目での欠測データを扱うための主要な解析手法として用いた（定義は 2.7.3.1.4.2 項参照）。
   - NRI-NC：
     NRI-NC は，カテゴリー変数の評価項目の感度分析に用いた（定義は 2.7.3.1.4.2 項参照）。
   - AO 解析（定義は 2.7.3.1.4.2 項参照）

NRI-C に用いた MI の詳細は，ISE の SAP に記載した。

2. 連続変数の評価項目

連続変数の評価項目では，MMRM を用いた（定義は 2.7.3.1.4.2 項参照）。

解析方法

主要評価項目の解析

主要解析では，PC IND 集団を対象とし，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回併合群（以下「45 mg 併合群」）とプラセボ 1 日 1 回併合群（以下「プラセボ併合群」）間を比較した。投与群間差は，試験及び層別因子（Bio-IR の状態［Bio-IR 又は Non-bio-IR］，ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用［あり又はなし］及びベースラインでの Adapted Mayo スコア［7 以下又は 7 超］）で調整した CMH 検定を用いて評価した。欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI-C を用いた。感度分析は，NRI-NC 及び AO を用いて解析した。

副次評価項目の解析

副次評価項目では，PC IND 集団を対象として 45 mg 併合群とプラセボ併合群間を比較した。カテゴリー変数の評価項目は CMH により解析した。欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI-C を用い，感度分析は NRI-NC 及び AO を用いて解析した。連続変数の評価項目は，主に MMRM 及び AO により解析し，感度分析は AO を用いて解析した。

追加評価項目では，PC IND 集団を対象とした解析は副次評価項目と同様に実施した。EXT IND 集団を対象とした追加評価項目では，カテゴリー変数の評価項目は NRI-C 及び NRI-NC，連続変数の評価項目は MMRM を用いて要約統計量を算出した。ALL UPA 集団を対象とした追加評価項目は，AO を用いて要約統計量を算出した。

多重性の取扱い

有効性併合解析は，各試験で得られた有効性の結果を裏付けるものであると考えるため，多重性の調整は行わなかった。

部分集団

人口統計学的特性及びその他のベースラインの疾患特性に対する有効性結果の一貫性を検討するため，主要評価項目について，PC IND 集団を対象として以下の部分集団を用いた部分集団解析を実施した。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（中央値以下，中央値超）
- 人種（白人，非白人）
- Bio-IR の状態（Bio-IR，Non-bio-IR）
- ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用（あり，なし）
- ベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下，7 超）
- ベースラインでの Full Mayo スコア（9 以下，9 超）
- Non-bio-IR での抗 TNF 製剤の前治療歴（あり，なし）

- Non-bio-IR での生物学的製剤の前治療歴（あり，なし）
- ベースラインの体重（中央値以下，中央値超）
- ベースラインの全大腸炎（あり，なし）
- ベースラインでの罹患期間（中央値以下，中央値超）
- ベースラインの hsCRP（5 mg/L 以下，5 mg/L 超）
- 地域 1（米国，米国以外）
- 地域 2（北米，西欧及びオセアニア，ラテンアメリカ，東欧，アジア，その他。各地域に含めた国の一覧は ISE の SAP に示した）
- ベースラインでのアミノサリチル酸製剤の使用（あり，なし）

また，以下の副次評価項目について，PC IND 集団を対象として Bio-IR の状態（Bio-IR，Non-bio-IR）別の部分集団解析を実施した。

- 投与 8 週時の内視鏡的寛解率
- 投与 8 週時の内視鏡的改善率
- 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率

日本人部分集団解析では，全体集団の解析方法に準じ，解析を実施した。ただし，2 値変数の評価項目は被験者数が少なかったためカイ二乗検定により解析した。また，多重性の調整は行わなかった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 IIb 相導入療法用量探索試験：M14-234 試験 Substudy 1

M14-234 試験 SS 1 は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした第 IIb 相導入療法用量探索試験であり，異なる用量のウパダシチニブを 8 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した。本試験の主な目的は，寛解導入におけるウパダシチニブの用量反応，有効性及び安全性を検討し，M14-234 試験 SS 2 を含む第 III 相試験で更に評価するウパダシチニブの導入用量を決定することであった。

M14-234 試験 SS 1 の試験デザインの概略を図 2.7.3-5 に示す。

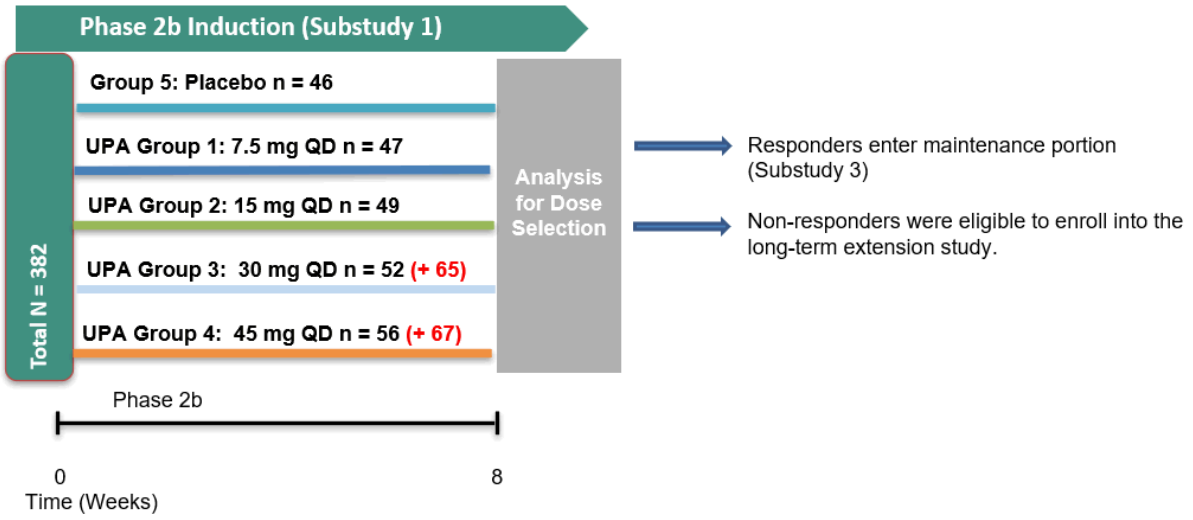
M14-234 試験 SS 1 では，約 250 例の被験者を 1：1：1：1：1 の比率で以下のウパダシチニブの 4 用量群（7.5 mg，15 mg，30 mg 及び 45 mg，いずれも 1 日 1 回。以下「7.5 mg 群」，「15 mg 群」，「30 mg 群」又は「45 mg 群」）又はプラセボ 1 日 1 回群（以下「プラセボ群」）のいずれかにランダム化することとした。ランダム化については，生物学的製剤の前治療歴（あり又はなし），ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）及びベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）を因子として層別化した。

M14-234 試験 SS 1 の試験期間は，スクリーニング期が最長 5 週間，二重盲検導入療法期が 8 週間であった。ウパダシチニブはいずれの用量も 1 日 1 回投与であり，これ以降については，用量のみの記載とした。

ランダム化した全被験者（主要被験者）が 8 週間の導入療法期を完了した後，プラセボに対するウパダシチニブの有効性及び安全性の用量設定解析を実施した。解析期間中，追加被験者約 100 例を M14-234 試験 SS 1 の 30 mg 群及び 45 mg 群（各 50 例）にランダム化することとした。追加被験者を組み入れた目的は，解析期間中に試験への組入れが中断することを回避するためであった。

8 週間の導入療法期終了後に臨床的改善を達成しなかった M14-234 試験 SS 1 の被験者は，長期継続投与試験である M14-533 試験に参加できることとした。

図 2.7.3-5. 試験デザインの概略：M14-234 試験 Substudy 1



QD = once daily; Upa = upadacitinib

Note: Planned numbers were 50 subjects each in Groups 1 – 5 (250 total) + 50 additional subjects in each of Groups 3 (upadacitinib 30 mg) and 4 (upadacitinib 45 mg) for the overall planned total of 350 subjects.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Figure 1

被験者の内訳，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

M14-234 試験 SS 1 でランダム化した被験者は，主要被験者が 250 例（プラセボ群：46 例，7.5 mg 群：47 例，15 mg 群：49 例，30 mg 群：52 例，45 mg 群：56 例），追加被験者が 132 例（30 mg 群：65 例，45 mg 群：67 例）であり，ランダム化した全被験者（主要被験者：250 例，追加被験者：132 例）に治験薬を投与した（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.1　1.1　A）。

主要被験者で構成される ITT1A 集団（プラセボ群：46 例，7.5 mg 群：47 例，15 mg 群：49 例，30 mg 群：52 例，45 mg 群：56 例）のうち，治験薬の投与を中止した被験者の割合は，プラセボ

43

群（10.9%［5/46 例］）と 15 mg 群，30 mg 群及び 45 mg 群（8.2%［4/49 例］，11.5%［6/52 例］及び 10.7%［6/56 例］）で同様であり，7.5 mg 群（4.3%［2/47 例］）で低かった。ウパダシチニブ群全体及びほとんどの投与群で最も多かった治験薬投与の主な中止理由は，有害事象であった（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.1　1.3　A）。

M14-234 試験 SS 1 の ITT1A 集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.6-2 及び表 2.7.3.6-3，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.6-4 及び表 2.7.3.6-5 に示す。

M14-234 試験 SS 1 の ITT1A 集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，投与群間でおおむね均衡していた。M14-234 試験 SS 1 では，組み入れた被験者の約 75%が Bio-IR であり，約 25%が Non-bio-IR であった。

有効性

本項には，有効性の主要解析の対象である ITT1A 集団の結果を示す。

M14-234 試験 SS 1 の ITT1A 集団での投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率を表 2.7.3-5 に示す。

M14-234 試験 SS 1 では，有効性主要評価項目を達成した。ITT1A 集団での投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブの各用量群で高く，45 mg 群（21.4%）で最も高かった。複数のウパダシチニブ用量群とプラセボ群との間でおおむね良好な用量反応性が認められた。

表 2.7.3-5. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI，ITT1A 集団）：M14-234 試験 Substudy 1

	Placebo n (%)	ABT-494 7.5 mg QD n (%)	ABT-494 15 mg QD n (%)	ABT-494 30 mg QD n (%)	ABT-494 45 mg QD n (%)
Clinical remission per Adapted Mayo score at Week 8	(N=46)	(N=47)	(N=49)	(N=52)	(N=56)
Yes	0	4 (8.5)	7 (14.3)	7 (13.5)	12 (21.4)
No	46 (100)	43 (91.5)	42 (85.7)	45 (86.5)	44 (78.6)
Risk difference[A]		8.5	14.3	13.5	21.4
Adjusted risk difference[A,B]		8.4	13.5	13.8	21.1
P-value[B]		0.049*	0.010**	0.007**	<0.001***
95% confidence interval[B]		(0.0,16.8)	(3.3,23.8)	(3.8,23.9)	(8.6,33.6)

Note: Clinical remission per Adapted Mayo score was defined as stool frequency subscore (SFS) <= 1, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
[A]: Risk difference = (ABT-494 - placebo).
[B]: Based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by previous biologic use, Baseline corticosteroid use and Baseline Adapted Mayo score (<= 7 and > 7).
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2__1.1_A

M14-234 試験 SS 1 の ITT1A 集団での副次評価項目の結果を表 2.7.3-6 に示す。

M14-234 試験 SS 1 の副次評価項目では，投与 2 週時の部分的 Mayo スコアによる臨床的改善率及び投与 8 週時の内視鏡的寛解率を除き，プラセボ群と比較してすべてのウパダシチニブ用量群で高い改善が認められた。投与 2 週時の部分的 Mayo スコアによる臨床的改善率及び投与 8 週時の内視鏡的寛解率は，30 mg 群及び 45 mg 群ではプラセボ群と比較して高かったが，7.5 mg 群及び 15 mg 群ではプラセボ群との差は認められなかった。

表 2.7.3-6. 副次評価項目の結果（NRI 又は LOCF，ITT1A 集団）：M14-234 試験 Substudy 1

	Placebo n (%)	ABT-494 7.5 mg QD n (%)	ABT-494 15 mg QD n (%)	ABT-494 30 mg QD n (%)	ABT-494 45 mg QD n (%)
Endoscopic improvement (Endoscopic Subscore <= 1) at Week 8 (NRI)	(N=46)	(N=47)	(N=49)	(N=52)	(N=56)
Yes	1 (2.2)	7 (14.9)	15 (30.6)	14 (26.9)	20 (35.7)
No	45 (97.8)	40 (85.1)	34 (69.4)	38 (73.1)	36 (64.3)
Risk difference[A]		12.7	28.4	24.7	33.5
Adjusted risk difference[A,B]		13.1	27.6	26.6	35.4
P-value[B]		0.030*	<0.001***	<0.001***	<0.001***
95% confidence interval[B]		(1.2,25.0)	(13.1,42.1)	(12.3,40.8)	(19.2,51.7)
Clinical remission per Full Mayo score at Week 8 (NRI)	(N=46)	(N=47)	(N=49)	(N=52)	(N=56)
Yes	0	5 (10.6)	5 (10.2)	6 (11.5)	11 (19.6)
No	46 (100)	42 (89.4)	44 (89.8)	46 (88.5)	45 (80.4)
Risk difference[A]		10.6	10.2	11.5	19.6
Adjusted risk difference[A,B]		11.0	9.6	12.2	20.1
P-value[B]		0.021*	0.024*	0.015*	0.001**
95% confidence interval[B]		(1.7,20.4)	(1.3,18.0)	(2.3,22.0)	(8.0,32.1)

Note: Clinical remission per Full Mayo score was defined as a Full Mayo score <= 2 with no subscore > 1.
[A]: Risk difference = (ABT-494 - placebo).
[B]: Based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by previous biologic use, Baseline corticosteroid use and Baseline Adapted Mayo score (<= 7 and > 7).
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

	Placebo n (%)	ABT-494 7.5 mg QD n (%)	ABT-494 15 mg QD n (%)	ABT-494 30 mg QD n (%)	ABT-494 45 mg QD n (%)
Clinical response per Adapted Mayo score at Week 8 (NRI)	(N=46)	(N=47)	(N=49)	(N=52)	(N=56)
Yes	6 (13.0)	14 (29.8)	24 (49.0)	24 (46.2)	31 (55.4)
No	40 (87.0)	33 (70.2)	25 (51.0)	28 (53.8)	25 (44.6)
Risk difference[A]		16.7	35.9	33.1	42.3
Adjusted risk difference[A,B]		16.7	35.2	33.6	45.1
P-value[B]		0.038*	<0.001***	<0.001***	<0.001***
95% confidence interval[B]		(0.9,32.5)	(17.5,52.8)	(16.3,50.8)	(26.2,63.9)
Clinical response per Partial Mayo score at Week 2 (NRI)	(N=46)	(N=47)	(N=49)	(N=52)	(N=56)
Yes	8 (17.4)	11 (23.4)	17 (34.7)	19 (36.5)	31 (55.4)
No	38 (82.6)	36 (76.6)	32 (65.3)	33 (63.5)	25 (44.6)
Risk difference[A]		6.0	17.3	19.1	38.0
Adjusted risk difference[A,B]		5.9	15.9	19.2	40.1
P-value[B]		0.495	0.074+	0.033*	<0.001***
95% confidence interval[B]		(-11.1,22.9)	(-1.6,33.4)	(1.6,36.9)	(20.5,59.7)

Note: Clinical response per Adapted Mayo score was defined as decrease from Baseline in the Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, plus a decrease in rectal bleeding subscore (RBS) >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Clinical response per Partial Mayo score was defined as decrease from Baseline in the Partial Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, plus a decrease in rectal bleeding subscore (RBS) >= 1 or an absolute RBS <= 1.
[A]: Risk difference = (ABT-494 - placebo).
[B]: Based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by previous biologic use, Baseline corticosteroid use and Baseline Adapted Mayo score (<= 7 and > 7).
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

	Placebo n (%)	ABT-494 7.5 mg QD n (%)	ABT-494 15 mg QD n (%)	ABT-494 30 mg QD n (%)	ABT-494 45 mg QD n (%)
Endoscopic remission (Endoscopic Subscore = 0) at Week 8 (NRI)	(N=46)	(N=47)	(N=49)	(N=52)	(N=56)
Yes	0	3 (6.4)	2 (4.1)	5 (9.6)	10 (17.9)
No	46 (100)	44 (93.6)	47 (95.9)	47 (90.4)	46 (82.1)
Risk difference[A]		6.4	4.1	9.6	17.9
Adjusted risk difference[A,B]		6.6	3.8	11.1	17.8
P-value[B]		0.075+	0.199	0.015*	0.004**
95% confidence interval[B]		(-0.7,13.9)	(-2.0,9.6)	(2.2,20.0)	(5.8,29.9)
Histologic improvement (Decrease from Baseline in Geboes Score) at Week 8 (NRI)	(N=46)	(N=47)	(N=49)	(N=52)	(N=56)
Yes	3 (6.5)	15 (31.9)	25 (51.0)	23 (44.2)	27 (48.2)
No	43 (93.5)	32 (68.1)	24 (49.0)	29 (55.8)	29 (51.8)
Risk difference[A]		25.4	44.5	37.7	41.7
Adjusted risk difference[A,B]		25.6	43.6	39.4	43.1
P-value[B]		0.003**	<0.001***	<0.001***	<0.001***
95% confidence interval[B]		(8.9,42.3)	(25.4,61.8)	(21.3,57.5)	(24.4,61.9)

[A]: Risk difference = (ABT-494 - placebo).
[B]: Based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by previous biologic use, Baseline corticosteroid use and Baseline Adapted Mayo score (<= 7 and > 7).
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Visit / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group: Change from Baseline: Mean	SD	Min	Median	Max	Between Group: Comparison with Placebo: LS Mean	95% CI	P-value@
Change from Baseline in Full Mayo Score to Week 8 (LOCF)											
Week 8											
Placebo	41	9.266	8.524	-0.741	2.3302	-5.30	-0.300	4.00			
ABT-494 7.5 mg QD	43	9.381	6.512	-2.870	2.9685	-10.70	-2.000	3.30	-2.142	(-3.2323, -1.0520)	<0.001***
ABT-494 15 mg QD	44	9.489	5.900	-3.589	2.4984	-8.70	-3.500	0.40	-2.938	(-4.0284, -1.8478)	<0.001***
ABT-494 30 mg QD	44	9.277	5.066	-4.211	3.0886	-11.00	-5.000	1.30	-3.736	(-4.8247, -2.6470)	<0.001***
ABT-494 45 mg QD	48	9.038	4.431	-4.606	2.8976	-10.00	-5.000	1.00	-4.061	(-5.1252, -2.9974)	<0.001***

@ P-value for test of difference between each ABT-494 dose group and placebo for mean change from Baseline using analysis of covariance with treatment, randomization stratification factors (previous biologic use, Baseline corticosteroid use and Baseline Adapted Mayo score (<= 7 and > 7)) and Baseline value as covariate.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 CSR SS 1&2 Table 14.2　2.1.1_A, Table 14.2　2.2.1_A, Table 14.2　2.3.1_A, Table 14.2　2.4.1_A, Table 14.2　2.5.1_A, Table 14.2　2.6.1_A, Table 14.2　2.7.1_A

Bio-IR の状態別の有効性

M14-234 試験 SS 1 の ITT1A 集団の主要評価項目及び副次評価項目について，Bio-IR の状態別（Bio-IR 又は Non-bio-IR）による部分集団解析結果を M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2　5.1　A から Table 14.2　5.8　A に示す。

Bio-IR の状態別（Bio-IR 又は Non-bio-IR）による部分集団解析の結果，Bio-IR 又は Non-bio-IR のいずれでも用量反応性が認められ，多くの評価項目において 45 mg 群で最も大きな改善が認められた。ウパダシチニブの有効性は，Bio-IR と比較して Non-bio-IR の方が一貫して数値的に高かった。

検討したウパダシチニブ 1 日 1 回投与の用量のうち，45 mg では主要評価項目及び副次評価項目の 7 項目中 6 項目で最も大きな改善が認められた。全般的に，45 mg では，30 mg 以下の用量よりも臨床的に意味のある有効性の増大が示唆された。

これらの結果と安全性プロファイルにより，第 III 相導入療法試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）で使用するウパダシチニブの用量として 45 mg を選択した。

2.7.3.2.2　第 III 相導入療法試験：M14-234 試験 Substudy 2

M14-234 試験 SS 2 は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした第 III 相導入療法試験であり，ウパダシチニブ 45 mg を 8 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した。

M14-234 試験 SS 2 には，18 歳から 75 歳の被験者を組み入れることとした。これらの被験者に加えて，各国の規制/治験審査委員会/独立倫理委員会により許可されている場合は，16 歳及び 17 歳で体重 40 kg 以上の Tanner Stage 5 の定義に該当する被験者も組み入れることとした。

M14-234 試験 SS 2 の試験デザインの概略は図 2.7.3-3 を参照する。

M14-234 試験 SS 2 は，最長 5 週間のスクリーニング期と，Part 1 及び Part 2 で構成された。Part 1 はランダム化二重盲検プラセボ対照の 8 週間の導入療法期であり，Part 2 は Part 1 で臨床的改善を達成しなかった被験者のための非盲検の 8 週間の延長治療期であった。M14-234 試験 SS 2 では，約 462 例の被験者を組み入れることとした。

Part 1 では，約 462 例（計画時）の被験者を 2：1 の比率で 45 mg 群又はプラセボ群のいずれかにランダム化することとした（二重盲検，8 週間投与）。ランダム化については，Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR），副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）及び Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）を因子として層別化した。更に，Bio-IR については生物学的製剤の前治療歴（1 回以下又は 1 回超），Non-bio-IR については生物学的製剤の前治療歴（あり又はなし）により層別化した。

Part 2 は，Part 1 の投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成しなかった被験者を対象とした 8 週間の延長治療期であり，Part 2 では，すべての被験者にウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回を非盲検下で 8 週間（投与 16 週時まで）投与した。Part 1 の盲検性は，Part 2 でも維持した。

投与 8 週時又は投与 16 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者は，M14-234 試験 SS 3 へ登録できることとした。投与 16 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者は本試験を中止し，M14-533 試験への登録は出来ないこととした。

被験者の内訳，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

M14-234 試験 SS 2 の Part 1 でランダム化した被験者は 474 例（プラセボ群：155 例，45 mg 群：319 例）であり，ランダム化した全被験者 474 例に治験薬を投与した。また，Part 2 でウパダシチニブ 45 mg を投与した被験者は，144 例（Part 1 でプラセボ群［以下「プラセボ/45 mg 群」］：85 例，Part 1 で 45 mg 群［以下「45 mg/45 mg 群」］：59 例）であった（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.1　1.1_B）。

M14-234 試験 SS 2 では，データベース固定前に実施医療機関 1 施設（Investigator ID [redacted]）で重大な不遵守が認められたため，当該実施医療機関で組み入れられた被験者の有効性データを除外して解析を実施した。有効性の解析から除外された被験者は 1 例であった。

Part 1 の被験者で構成される ITT1 集団（プラセボ群：154 例，45 mg 群：319 例）で治験薬の投与を中止した被験者の割合は，45 mg 群（3.8%［12/319 例］）と比較してプラセボ群（12.3%［19/154 例］）の方が高かった。最も多かった治験薬投与の主な中止理由は，プラセボ群では有効性の欠如（5.8%［9/154 例］），45 mg 群では有害事象（2.2%［7/319 例］）であった。

Part 2 の被験者で構成される ITT2 集団（プラセボ/45 mg 群：84 例，45 mg/45 mg 群：59 例）で治験薬の投与を中止した被験者の割合は，プラセボ/45 mg 群で 10.7%（9/84 例），45 mg/45 mg 群で 18.6%（11/59 例）であった。最も多かった治験薬投与の主な中止理由は，プラセボ/45 mg 群では有効性の欠如及び同意撤回（各 3.6%［3/84 例］），45 mg/45 mg 群では有効性の欠如（11.9%［7/59 例］）であった（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.1　2.1_B）。

M14-234 試験 SS 2 の ITT1 集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.6-6，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.6-7 に示す。

M14-234 試験 SS 2 の ITT1 集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，投与群間でおおむね均衡していた。本試験では，Bio-IR 及び Non-bio-IR が約 50%ずつ組み入れられた。

有効性

本項には，有効性の主要解析の対象である ITT1 集団の結果を主に示し，必要に応じて ITT2 集団の結果も示す。

M14-234 試験 SS 2 の ITT1 集団での投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率を表 2.7.3-7 に示す。

M14-234 試験 SS 2 では，ウパダシチニブ 45 mg が導入療法として有効であることが示された。M14-234 試験 SS 2 の Part 1 では，有効性主要評価項目を達成した。投与 8 週時の Adapted Mayo

スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群と比較して 45 mg 群で統計学的に有意に高かった。これより，ウパダシチニブ 45 mg が導入用量として適切であることが示された。

また，感度分析（NRI-NC，AO 及び HMI による解析）の結果はすべて $P < 0.001$ であり，主要解析の結果と同様であった。

表 2.7.3-7. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C，ITT1 集団）：M14-234 試験 Substudy 2

Strata Treatment	N	----- Responder ----- n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)	 Adjusted Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
All								
Placebo	154	7 (4.8)	[1.3, 8.2]	1				
UPA 45 mg QD	319	83 (26.1)	[21.3, 31.0]	6	21.4	21.6	[15.8, 27.4]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2__1.1_B

54

M14-234 試験 SS 2 の ITT1 集団での順位付き副次評価項目の結果を表 2.7.3-8 に示す。

M14-234 試験 SS 2 の Part 1 では，疾患活動性及び症状（腹痛及び便意切迫感の報告がないことを含む），内視鏡的及び組織学的評価並びに QOL（IBDQ 及び FACIT-F）について評価したすべての順位付き副次評価項目において，プラセボ群と比較して 45 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。

表 2.7.3-8. 順位付き副次評価項目の結果（NRI-C 又は MMRM，ITT1 集団）：M14-234 試験 Substudy 2

Endpoint / Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
Endoscopic Improvement at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	11 (7.4)	[3.2, 11.5]	1				
UPA 45 mg QD	319	116 (36.3)	[31.0, 41.7]	6	29.0	29.3	[22.6, 35.9]	<0.001***
Endoscopic Remission at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	2 (1.3)	[0.0, 3.1]	1				
UPA 45 mg QD	319	44 (13.7)	[9.9, 17.6]	6	12.4	12.7	[8.4, 17.0]	<0.001***

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
Endoscopic remission is defined as endoscopic subscore of 0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	[95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Adjusted Diff(%)	[95% CI]#	P-value@
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	42 (27.3)	[20.2, 34.3]	1				
UPA 45 mg QD	319	232 (72.6)	[67.7, 77.5]	6	45.4	46.3	[38.4, 54.2]	<0.001***
Clinical Response per Partial Adapted Mayo Score at Week 2 (NRI-C)								
Placebo	154	42 (27.3)	[20.2, 34.3]	0				
UPA 45 mg QD	319	192 (60.1)	[54.7, 65.5]	1	32.9	33.3	[24.8, 41.8]	<0.001***
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	10 (6.6)	[2.6, 10.5]	1				
UPA 45 mg QD	319	96 (30.1)	[25.0, 35.1]	9	23.5	23.7	[17.5, 30.0]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Partial Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore.
Clinical response per Partial Adapted Mayo score is defined as decrease in Partial Adapted Mayo score >= 1 point and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Histologic endoscopic mucosal improvement is defined as Endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score <= 3.1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	----- Responder ----- n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)	 Adjusted Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
No Bowel Urgency at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	33 (21.4)	[14.9, 27.9]	0				
UPA 45 mg QD	319	154 (48.4)	[42.9, 53.9]	1	27.0	27.4	[19.2, 35.6]	<0.001***
No Abdominal Pain at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	36 (23.4)	[16.7, 30.1]	0				
UPA 45 mg QD	319	149 (46.6)	[41.1, 52.1]	1	23.2	23.6	[15.1, 32.1]	<0.001***
Histologic Improvement at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	35 (22.5)	[15.9, 29.1]	1				
UPA 45 mg QD	319	175 (55.0)	[49.5, 60.5]	9	32.5	32.2	[23.8, 40.7]	<0.001***
Mucosal Healing at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	154	2 (1.3)	[0.0, 3.1]	1				
UPA 45 mg QD	319	34 (10.7)	[7.3, 14.1]	9	9.4	9.7	[5.7, 13.7]	<0.001***

Note: Histologic improvement is defined as decrease from Baseline in Geboes score.
Mucosal healing is defined as Endoscopic score of 0 and Geboes score < 2.0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	[95% CI]	SE	Between Group Difference Compared to Placebo LS Mean	[95% CI]	SE	P-value
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	125	121.8	144.7	21.7	[16.03, 27.28]	2.86				
UPA 45 mg QD	292	123.5	177.7	55.3	[51.54, 59.15]	1.94	33.7	[27.02, 40.36]	3.39	<0.001***
Change from Baseline in FACIT-F Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	125	31.4	34.2	2.8	[1.23, 4.44]	0.82				
UPA 45 mg QD	291	30.8	40.3	9.5	[8.44, 10.61]	0.55	6.7	[4.79, 8.59]	0.97	<0.001***

Note: All measurements from the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study will not be used in the analysis.
MMRM is the Mixed-Effect Model Repeat Measurement with Baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) in the model. An unstructured covariance matrix is used. If the model cannot converge, AR(1) or CS covariance matrix will be used.
Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study drug. Subjects with only non-missing change from Baseline values are included in analysis.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2 2.1.1 B, Table 14.2 2.2.1 B, Table 14.2 2.3.1 B, Table 14.2 2.4.1 B, Table 14.2 2.5.1 B, Table 14.2 2.6.1 B, Table 14.2 2.7.1 B, Table 14.2 2.8.1 B, Table 14.2 2.9.1 B, Table 14.2 2.10.1 B, Table 14.2 2.11.1 B

Bio-IR の状態別の有効性

M14-234 試験 SS 2 の ITT1 集団について，主要評価項目及び主な副次評価項目の Bio-IR の状態別（Bio-IR，Non-bio-IR）の部分集団解析結果を表 2.7.3-9 に示す。

ウパダシチニブ 45 mg の投与により，Bio-IR 及び Non-bio-IR のいずれでも一貫して有効性が認められ，寛解率又は改善率は Bio-IR と比較して Non-bio-IR の方が数値的に高かった。

表 2.7.3-9. 主要評価項目及び主な副次評価項目の Bio-IR の状態別（Bio-IR，Non-bio-IR）の部分集団解析の結果（NRI-C，ITT1 集団）：M14-234 試験 Substudy 2

Endpoint Subgroup Category Treatment	N	----- Responder ----- n (%)	[95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)	[95% CI]#
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 8						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	78	0 (0.4)	[0.0, 2.3]	1		
UPA 45 mg QD	168	30 (17.9)	[12.1, 23.8]	2	17.5	[11.4, 23.6]
Non-Bio-IR						
Placebo	76	7 (9.2)	[2.7, 15.7]	0		
UPA 45 mg QD	151	53 (35.2)	[27.6, 42.9]	4	26.0	[16.0, 36.1]

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
# 95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Subgroup Category Treatment	N	Responder n (%)	[95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	[95% CI]#
Endoscopic Remission at Week 8						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	78	0	[0.0, 0.0]	1		
UPA 45 mg QD	168	15 (8.9)	[4.6, 13.3]	2	8.9	[4.6, 13.3]
Non-Bio-IR						
Placebo	76	2 (2.6)	[0.0, 6.2]	0		
UPA 45 mg QD	151	29 (19.1)	[12.7, 25.4]	4	16.4	[9.1, 23.8]

Note: Endoscopic remission is defined as endoscopic subscore of 0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
# 95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Subgroup Category Treatment	N	----- Responder ----- n (%)	[95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)	[95% CI]#
Endoscopic Improvement at Week 8						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	78	1 (1.7)	[0.0, 4.8]	1		
UPA 45 mg QD	168	45 (27.0)	[20.2, 33.7]	2	25.3	[17.8, 32.7]
Non-Bio-IR						
Placebo	76	10 (13.2)	[5.6, 20.8]	0		
UPA 45 mg QD	151	71 (46.8)	[38.7, 54.8]	4	33.6	[22.5, 44.7]

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
# 95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Subgroup Category Treatment	N	Responder n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 [95% CI]#
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 8						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	78	10 (12.8)	[5.4, 20.2]	1		
UPA 45 mg QD	168	108 (64.4)	[57.1, 71.6]	2	51.6	[41.2, 61.9]
Non-Bio-IR						
Placebo	76	32 (42.1)	[31.0, 53.2]	0		
UPA 45 mg QD	151	124 (81.8)	[75.6, 88.0]	4	39.7	[27.0, 52.4]

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
# 95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2 4.4 B, Table 14.2 4.15 B, Table 14.2 4.16 B, Table 14.2 4.17 B

導入療法延長の有効性

M14-234 試験 SS 2 の ITT2 集団での投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率を表 2.7.3.6-8 に示す。

M14-234 試験 SS 2 の Part 1 でウパダシチニブ 45 mg を投与し，臨床的改善を達成しなかった被験者（45 mg/45 mg 群）では，Part 2 の投与 16 週時（Part 2 の延長治療期でウパダシチニブ 45 mg を更に 8 週間投与後）の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は 50.8%（30/59 例）であった。これより，投与 8 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者でも，ウパダシチニブ 45 mg を投与 16 週時まで延長投与することにより，ベネフィットが得られる可能性が示された。

M14-234 試験 SS 2 の結果は，M14-234 試験 SS 1 の結果と同様であったことから，中等症から重症の活動性 UC に対する導入療法として，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与が有効であることが示された。

2.7.3.2.3 第 III 相導入療法試験：M14-675 試験

M14-675 試験は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした第 III 相導入療法試験であり，ウパダシチニブ 45 mg を 8 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した。

M14-675 試験の試験デザインは，M14-234 試験 SS 2 と同様であった（2.7.3.2.2 項参照）。

被験者の内訳，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

M14-675 試験の Part 1 でランダム化した被験者は 522 例（プラセボ群：177 例，45 mg 群：345 例）であり，ランダム化した被験者のうち，45 mg 群の 1 例を除く 521 例に治験薬を投与した。また，Part 2 でウパダシチニブ 45 mg を投与した被験者は 184 例（プラセボ/45 mg 群：116 例，45 mg/45 mg 群：68 例）であった（M14-675 試験 CSR Table 14.1　1.1）。

M14-675 試験では，データベース固定前に実施医療機関 1 施設（Investigator ID [redacted]）で重大な不遵守が認められたため，当該実施医療機関で組み入れられた被験者の有効性データを除外して解析を実施した。有効性の解析から除外された被験者は 6 例であった。

Part 1 の被験者で構成される ITT1 集団（プラセボ群：174 例，45 mg 群：341 例）で治験薬の投与を中止した被験者の割合は，45 mg 群（3.2%［11/341 例］）と比較してプラセボ群（7.5%［13/174 例］）の方が高かった。最も多かった治験薬投与の主な中止理由は，プラセボ群では有害事象（2.9%［5/174 例］），45 mg 群では同意撤回（1.8%［6/341 例］）であった（M14-675 試験 CSR Table 14.1　2.1）。

Part 2 の被験者で構成される ITT2 集団（プラセボ/45 mg 群：113 例，45 mg/45 mg 群：66 例）で治験薬の投与を中止した被験者の割合は，プラセボ/45 mg 群で 4.4%（5/113 例），45 mg/45 mg 群で 6.1%（4/66 例）であった。最も多かった治験薬投与の主な中止理由は，プラセボ/45 mg 群

では有害事象及び同意撤回（各 1.8%［2/113 例］），45 mg/45 mg 群では有害事象（3.0%［2/66 例］）であった。（M14-675 試験 CSR Table 14.1　2.1）。

M14-675 試験の ITT1 集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.6-9，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.6-10 に示す。

M14-675 試験の ITT1 集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，投与群間でおおむね均衡していた。本試験では，Bio-IR 及び Non-bio-IR が約 50%ずつ組み入れられた。

有効性

本項には，有効性の主要解析の対象である ITT1 集団の結果を主に示し，必要に応じて ITT2 集団の結果も示す。

M14-675 試験の ITT1 集団での投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率を表 2.7.3-10 に示す。

M14-675 試験では，ウパダシチニブ 45 mg が導入療法として有効であることが示された。M14-675 試験の Part 1 では，有効性主要評価項目を達成した。投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群と比較して 45 mg 群で統計学的に有意に高かった。これより，ウパダシチニブ 45 mg が導入用量として適切であることが示された。

また，感度分析（NRI-NC，AO 及び HMI による解析）の結果はすべて $P < 0.001$ であり，主要解析の結果と同様であった。

表 2.7.3-10. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C，ITT1 集団）：M14-675 試験

Strata Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
All								
Placebo	174	7 (4.1)	[1.1, 7.1]	3				
UPA 45 mg QD	341	114 (33.5)	[28.5, 38.5]	1	29.4	29.0	[23.2, 34.7]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-675 試験 CSR Table 14.2__1.1

67

M14-675 試験の ITT1 集団での順位付き副次評価項目の結果を表 2.7.3-11 に示す。

M14-675 試験の Part 1 では，疾患活動性及び症状（腹痛及び便意切迫感の報告がないことを含む），内視鏡的及び組織学的評価並びに QOL（IBDQ 及び FACIT-F）について評価したすべての順位付き副次評価項目において，プラセボ群と比較して 45 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。

表 2.7.3-11. 順位付き副次評価項目の結果（NRI-C 又は MMRM，ITT1 集団）：M14-675 試験

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
Endoscopic Improvement at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	14 (8.3)	[4.1, 12.5]	3				
UPA 45 mg QD	341	150 (44.0)	[38.8, 49.3]	1	35.7	35.1	[28.6, 41.6]	<0.001***
Endoscopic Remission at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	3 (1.7)	[0.0, 3.7]	3				
UPA 45 mg QD	341	62 (18.2)	[14.1, 22.3]	1	16.4	15.9	[11.4, 20.3]	<0.001***

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
Endoscopic remission is defined as endoscopic subscore of 0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	44 (25.4)	[18.9, 31.8]	3				
UPA 45 mg QD	341	254 (74.5)	[69.9, 79.1]	1	49.1	49.4	[41.7, 57.1]	<0.001***
Clinical Response per Partial Adapted Mayo Score at Week 2 (NRI-C)								
Placebo	174	45 (25.9)	[19.4, 32.4]	0				
UPA 45 mg QD	341	216 (63.3)	[58.2, 68.5]	0	37.5	37.0	[28.8, 45.1]	<0.001***
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	10 (5.9)	[2.3, 9.4]	4				
UPA 45 mg QD	341	125 (36.7)	[31.6, 41.8]	2	30.8	30.1	[24.1, 36.2]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Partial Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore.
Clinical response per Partial Adapted Mayo score is defined as decrease in Partial Adapted Mayo score >= 1 point and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Histologic endoscopic mucosal improvement is defined as Endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score <= 3.1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 Adjusted Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
No Bowel Urgency at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	45 (25.9)	[19.4, 32.4]	0				
UPA 45 mg QD	341	183 (53.7)	[48.4, 59.0]	0	27.8	27.1	[19.0, 35.3]	<0.001***
No Abdominal Pain at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	42 (24.1)	[17.8, 30.5]	0				
UPA 45 mg QD	341	183 (53.7)	[48.4, 59.0]	0	29.5	29.1	[20.9, 37.4]	<0.001***
Histologic Improvement at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	43 (24.5)	[18.0, 30.9]	4				
UPA 45 mg QD	341	212 (62.2)	[57.0, 67.3]	2	37.7	37.9	[29.8, 46.1]	<0.001***
Mucosal Healing at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	174	3 (1.7)	[0.0, 3.7]	4				
UPA 45 mg QD	341	46 (13.5)	[9.9, 17.1]	2	11.8	11.3	[7.2, 15.3]	<0.001***

Note: Histologic improvement is defined as decrease from Baseline in Geboes score.
Mucosal healing is defined as Endoscopic score of 0 and Geboes score < 2.0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	[95% CI]	SE	Between Group Difference Compared to Placebo LS Mean	[95% CI]	SE	P-value
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	156	125.4	146.4	21.1	[15.98, 26.17]	2.59				
UPA 45 mg QD	315	123.3	176.2	52.2	[48.57, 55.92]	1.87	31.2	[24.98, 37.36]	3.15	<0.001***
Change from Baseline in FACIT-F Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	155	32.1	35.2	3.5	[2.02, 4.92]	0.74				
UPA 45 mg QD	312	29.8	39.8	9.4	[8.38, 10.48]	0.53	6.0	[4.19, 7.73]	0.90	<0.001***

Note: All measurements from the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study will not be used in the analysis.
MMRM is the Mixed-Effect Model Repeat Measurement with Baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) in the model. An unstructured covariance matrix is used. If the model cannot converge, AR(1) or CS covariance matrix will be used. Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study drug. Subjects with only non-missing change from Baseline values are included in analysis.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-675 試験 CSR Table 14.2　2.1.1, Table 14.2　2.2.1, Table 14.2　2.3.1, Table 14.2　2.4.1, Table 14.2　2.5.1, Table 14.2　2.6.1, Table 14.2　2.7.1, Table 14.2　2.8.1, Table 14.2　2.9.1, Table 14.2　2.10.1, Table 14.2　2.11.1

Bio-IR の状態別の有効性

M14-675 試験の ITT1 集団について，主要評価項目及び主な副次評価項目の Bio-IR の状態別（Bio-IR，Non-bio-IR）の部分集団解析結果を表 2.7.3-12 に示す。

ウパダシチニブ 45 mg の投与により，Bio-IR 及び Non-bio-IR のいずれでも一貫して有効性が認められ，寛解率又は改善率は Bio-IR と比較して Non-bio-IR の方が数値的に高かった。

表 2.7.3-12. 主要評価項目及び主な副次評価項目の Bio-IR の状態別（Bio-IR，Non-bio-IR）の部分集団解析の結果（NRI-C，ITT1 集団）：M14-675 試験

Endpoint Subgroup Category Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 8						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	89	2 (2.4)	[0.0, 5.7]	2		
UPA 45 mg QD	173	51 (29.6)	[22.8, 36.4]	1	27.1	[19.6, 34.7]
Non-Bio-IR						
Placebo	85	5 (5.9)	[0.9, 10.9]	1		
UPA 45 mg QD	168	63 (37.5)	[30.2, 44.8]	0	31.6	[22.8, 40.5]

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
# 95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Subgroup Category Treatment	N	Responder n (%)	[95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	[95% CI]#
Endoscopic Remission at Week 8						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	89	1 (1.2)	[0.0, 3.4]	2		
UPA 45 mg QD	173	22 (12.7)	[7.8, 17.7]	1	11.6	[6.1, 17.0]
Non-Bio-IR						
Placebo	85	2 (2.4)	[0.0, 5.6]	1		
UPA 45 mg QD	168	40 (23.8)	[17.4, 30.3]	0	21.5	[14.3, 28.7]

Note: Endoscopic remission is defined as endoscopic subscore of 0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
# 95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Subgroup Category Treatment	N	Responder n (%)	95% CI&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	95% CI#
Endoscopic Improvement at Week 8						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	89	4 (4.8)	[0.2, 9.4]	2		
UPA 45 mg QD	173	64 (37.1)	[29.9, 44.3]	1	32.3	[23.7, 40.8]
Non-Bio-IR						
Placebo	85	10 (12.0)	[5.0, 18.9]	1		
UPA 45 mg QD	168	86 (51.2)	[43.6, 58.7]	0	39.2	[29.0, 49.5]

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
# 95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Subgroup Category Treatment	N	Responder n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 [95% CI]#
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 8						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	89	17 (19.3)	[11.0, 27.5]	2		
UPA 45 mg QD	173	120 (69.4)	[62.5, 76.2]	1	50.1	[39.4, 60.8]
Non-Bio-IR						
Placebo	85	27 (31.8)	[21.9, 41.7]	1		
UPA 45 mg QD	168	134 (79.8)	[73.7, 85.8]	0	48.0	[36.4, 59.6]

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
# 95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Cross reference：M14-675 試験 CSR Table 14.2　4.4, Table 14.2　4.15, Table 14.2　4.16, Table 14.2　4.17

導入療法延長の有効性

M14-675 試験の ITT2 集団での投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率を表 2.7.3.6-11 に示す。

M14-675 試験の Part 1 でウパダシチニブ 45 mg を投与し，臨床的改善を達成しなかった被験者（45 mg/45 mg 群）では，Part 2 の投与 16 週時（Part 2 の延長治療期でウパダシチニブ 45 mg を更に 8 週間投与後）の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は 45.5%（30/66 例）であった。これより，投与 8 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者でも，ウパダシチニブ 45 mg を投与 16 週時まで延長投与することにより，ベネフィットが得られる可能性が示された。

M14-675 試験の結果から，中等症から重症の活動性 UC に対する導入療法として，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与が有効であることが示された。

2.7.3.2.4 第 III 相維持療法試験：M14-234 試験 Substudy 3

M14-234 試験 SS 3 は，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験での導入療法により臨床的改善（Adapted Mayo スコアによる）を達成した中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした第 III 相維持療法試験であり，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した。

M14-234 試験 SS 3 の試験デザインの概略を図 2.7.3-6 に示す。

M14-234 試験 SS 3 では，以下の 4 つの Cohort を設定し，盲検下での投与割付けに従い最長 52 週間投与した（いずれも 1 日 1 回投与）。M14-234 試験 SS 3 の有効性の主要解析の対象は，ウパダシチニブ 45 mg の 8 週間の導入療法により臨床的改善を達成し，維持療法期を 52 週間とした治験実施計画書に基づき Cohort 1 に組み入れられた最初の 451 例の被験者であった。Cohort 1 では，維持療法としてウパダシチニブ 15 mg，30 mg 又はプラセボのいずれかに再ランダム化した。

M14-234 試験 SS 3 の投与群の割付けは，以下に記載したとおり，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験で割り付けられた投与群に応じて決定した。

副腎皮質ステロイドを投与中の被験者は，M14-234 試験 SS 3 の開始時から，治験実施計画書で許容されたスケジュールに従って，副腎皮質ステロイドの漸減を開始することとした。

Cohort 1

M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験で以下のいずれかを投与し，Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者約 525 例（計画時）を 1：1：1 の比率で Cohort 1 の投与群のいずれかに再ランダム化することとした。

- M14-234 試験 SS 1 でのウパダシチニブ 30 mg 又は 45 mg 投与
- M14-234 試験 SS 2 の Part 1 でのウパダシチニブ 45 mg 投与

- M14-675 試験の Part 1 でのウパダシチニブ 45 mg 投与
- M14-234 試験 SS 2 の Part 1 でプラセボを投与後，Part 2 でウパダシチニブ 45 mg を投与
- M14-675 試験の Part 1 でプラセボを投与後，Part 2 でウパダシチニブ 45 mg を投与

Cohort 1 の投与群

- Group 1：ウパダシチニブ 15 mg
- Group 2：ウパダシチニブ 30 mg
- Group 3：プラセボ

M14-234 試験 SS 1 でウパダシチニブ 15 mg を二重盲検下で投与し，Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した場合は，ウパダシチニブ 15 mg 又はプラセボのいずれかのみに 1：1 の比率で再ランダム化することとした。導入療法で投与した用量よりも高い用量を維持療法中に投与された被験者はいなかった。

Cohort 2

M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 の Part 1 又は M14-675 試験の Part 1 で，二重盲検下でプラセボを 8 週間投与し，Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者約 60 例（計画時）は，Cohort 2 でも引き続き盲検下でプラセボを投与することとした。

Cohort 3

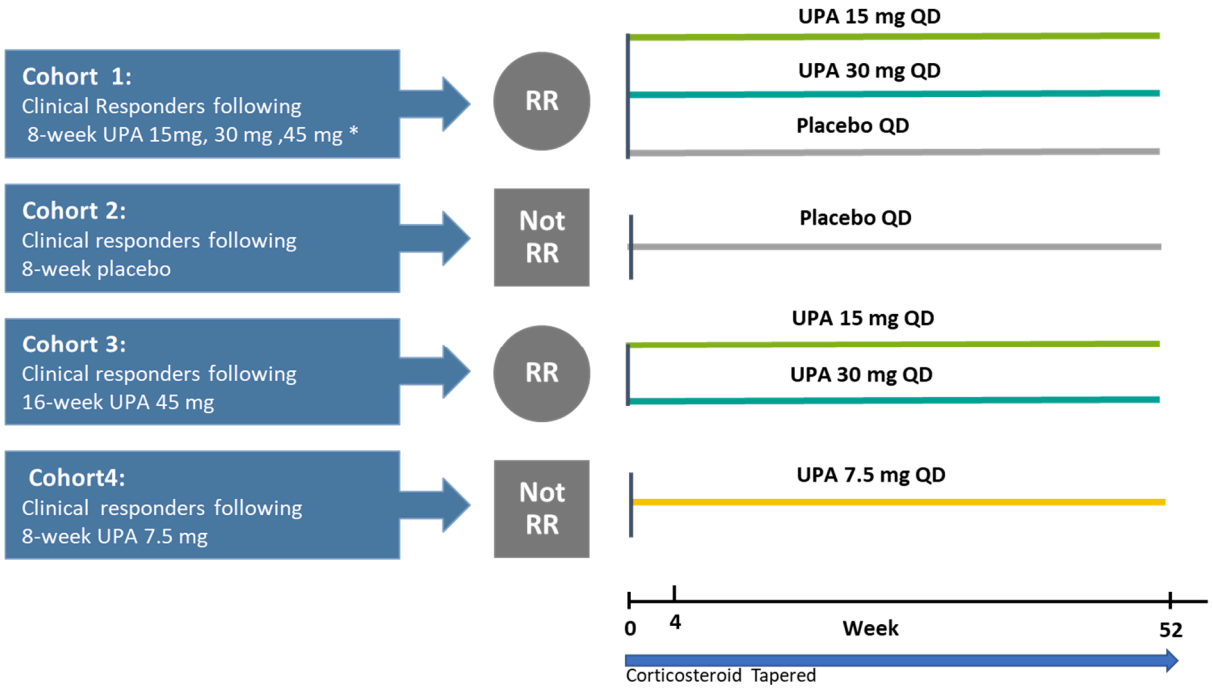
導入療法期でウパダシチニブ 45 mg を投与し，臨床的改善を達成しなかった被験者のうち，M14-234 試験 SS 2（Part 2）又は M14-675 試験（Part 2）の延長治療期にウパダシチニブ 45 mg を投与し，投与 16 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者約 150 例（計画時）を 1：1 の比率で再ランダム化し，Cohort 3 で盲検下にてウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を投与することとした。

Cohort 4

M14-234 試験 SS 1 で，二重盲検下でウパダシチニブ 7.5 mg を 8 週間投与し，Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者約 15 例（計画時）は，Cohort 4 でも引き続き盲検下でウパダシチニブ 7.5 mg を投与することとした。

M14-234 試験 SS 3 実施中に，2 週間以上の投与後に初回の効果減弱の基準を満たし，14 日後以降の連続した来院時に 2 回目の効果減弱が確認された被験者は，M14-533 試験に参加し，非盲検下でウパダシチニブを投与できることとした。

図 2.7.3-6. 試験デザインの概略：M14-234 試験 Substudy 3



QD = once daily; RR = re-randomized, UPA = upadacitinib

* Responders who received upadacitinib 15 mg in Study M14-234 Substudy 1 were randomized only to receive upadacitinib 15 mg or placebo.

被験者の内訳，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

M14-234 試験 SS 3 に組み入れた被験者は 1046 例（プラセボ群：386 例，7.5 mg 群：20 例，15 mg 群：324 例，30 mg 群：316 例）であり，このうち，プラセボ群及び 15 mg 群の各 1 例を除く 1044 例（プラセボ群：385 例，7.5 mg 群：20 例，15 mg 群：323 例，30 mg 群：316 例）に治験薬を投与した。M14-234 試験 SS 3 で治験薬を投与した被験者のうち，データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに治験薬の投与を完了した被験者は 445 例（プラセボ群：106 例，7.5 mg 群：11 例，15 mg 群：157 例，30 mg 群：171 例），投与を中止した被験者は 412 例（プラセボ群：238 例，7.5 mg 群：9 例，15 mg 群：103 例，30 mg 群：62 例），投与を継続中の被験者は 187 例（プラセボ群：41 例，7.5 mg 群：0 例，15 mg 群：63 例，30 mg 群：83 例）であった（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.1　1.6）。

M14-234 試験 SS 3 では，実施医療機関 1 施設（Investigator ID [redacted]）で重大な不遵守が認められたため，当該実施医療機関で組み入れられた被験者の有効性データを除外して解析を実施した。有効性の解析から除外された被験者は 6 例であった。

80

Cohort 1 の被験者で構成される ITTA 集団（定義の詳細は表 2.7.3-3 を参照）は，451 例（プラセボ群：149 例，15 mg 群：148 例，30 mg 群：154 例）であった。このうち，治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ウパダシチニブの各用量群（15 mg 群：33.1%［49/148 例］，30 mg 群：21.4%［33/154 例］）と比較して，プラセボ群（65.8%［98/149 例］）の方が高かった。最も多かった治験薬投与の主な中止理由は，いずれの投与群でも有効性の欠如（プラセボ群：49.7%［74/149 例］，15 mg 群：23.6%［35/148 例］，30 mg 群：7.8%［12/154 例］）であった（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.1　1.1 及び Table 14.1　2.1.1）。

Cohort 3 の被験者で構成される ITTB 集団（定義の詳細は表 2.7.3-3 を参照）は，73 例（15 mg 群：34 例，30 mg 群：39 例）であった。このうち，治験薬の投与を中止した被験者の割合は，15 mg 群で 41.2%（14/34 例），30 mg 群で 20.5%（8/39 例）であった。最も多かった治験薬投与の主な中止理由は，いずれの投与群でも有効性の欠如（15 mg 群：32.4%［11/34 例］，30 mg 群：15.4%［6/39 例］）であった（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.1　1.2 及び Table 14.1　2.1.2）。

M14-234 試験 SS 3 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3.6-12 及び表 2.7.3.6-13（ITTA 集団），表 2.7.3.6-14 及び表 2.7.3.6-15（ITTB 集団）に示す。

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，投与群間でおおむね均衡していた。

有効性

本項には，有効性の主要解析の対象である ITTA 集団の結果を主に示し，必要に応じて ITTB 集団の結果も示す。

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率を表 2.7.3-13 に示す。

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団では，有効性主要評価項目を達成した。投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群と比較して 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。

また，感度分析（NRI-NC，AO 及び HMI による解析）の結果も，主要解析の結果を裏付けるものであった。

表 2.7.3-13. 投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3

Strata Treatment	N	Responder n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 Adjusted Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
All								
Placebo	149	18 (12.1)	[6.9, 17.4]	7				
UPA 15 mg QD	148	63 (42.3)	[34.3, 50.3]	4	30.2	30.7	[21.7, 39.8]	<0.001***
UPA 30 mg QD	154	80 (51.7)	[43.6, 59.8]	11	39.6	39.0	[29.7, 48.2]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2__1.2

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団での多重性を調整した副次評価項目の結果を表 2.7.3-14，部分的 Mayo スコアによる臨床的寛解率の推移を図 2.7.3-7 に示す。

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団では，すべての多重性を調整した副次評価項目において，プラセボ群と比較して 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。これらの副次評価項目の結果より，導入療法期終了時に臨床的寛解，臨床的改善及び内視鏡的改善を達成した被験者でのそれらの改善の維持，並びに投与 52 週時における副腎皮質ステロイドから離脱した状態での臨床的寛解，内視鏡的寛解，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び粘膜治癒の達成について，ウパダシチニブの有効性が示された。投与 52 週時の疾患活動性及び症状（腹痛及び便意切迫感の報告がないことを含む），内視鏡的及び組織学的評価，QOL（IBDQ 及び FACIT-F）などの複数の領域の改善について，プラセボと比較してウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg が有効であることが示された。

表 2.7.3-14. 多重性を調整した副次評価項目の結果（NRI-C 又は RTB-MI，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group: Point Estimate	Within Group: [95% CI]	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): Point Estimate	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): [95% CI] [B]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [C]
Endoscopic Improvement at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	149	14.5	[8.7, 20.3]				
UPA 15 mg QD	148	48.7	[40.5, 56.8]	34.4	[25.1, 43.7]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	61.6	[53.6, 69.6]	46.3	[36.7, 55.8]	<0.001***	Significant
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Remission at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)							
Placebo	54	22.2	[11.1, 33.3]				
UPA 15 mg QD	47	59.2	[45.1, 73.4]	37.4	[20.3, 54.6]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	58	69.7	[57.7, 81.8]	47.0	[30.7, 63.3]	<0.001***	Significant
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 52 and Corticosteroid Free for >= 90 Days Immediately Preceding Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Remission at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)							
Placebo	54	22.2	[11.1, 33.3]				
UPA 15 mg QD	47	57.1	[42.9, 71.3]	35.4	[18.2, 52.7]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	58	68.0	[55.8, 80.2]	45.1	[28.7, 61.6]	<0.001***	Significant

ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.

[A] Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on RTB-MI.

[B] Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) for categorical endpoints and RTB-MI for continuous endpoints.

[C] Statistical significance is determined via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and key secondary endpoints at the 0.05 level.

* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group: Point Estimate	Within Group: [95% CI]	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): Point Estimate	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): [95% CI] [B]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [C]
Endoscopic Improvement at Week 52 among Subjects Who Achieved Endoscopic Improvement at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)							
Placebo	73	19.2	[9.9, 28.4]				
UPA 15 mg QD	63	61.6	[49.6, 73.7]	42.0	[27.8, 56.2]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	79	69.5	[59.1, 80.0]	48.6	[35.5, 61.7]	<0.001***	Significant
Endoscopic Remission at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	149	5.6	[1.8, 9.3]				
UPA 15 mg QD	148	24.2	[17.3, 31.2]	18.7	[11.0, 26.4]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	25.9	[18.8, 33.0]	19.4	[11.7, 27.2]	<0.001***	Significant
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Response at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)							
Placebo	134	18.8	[12.1, 25.5]				
UPA 15 mg QD	135	63.0	[54.8, 71.1]	44.6	[34.5, 54.7]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	144	76.6	[69.6, 83.6]	56.6	[47.2, 66.0]	<0.001***	Significant
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	149	11.9	[6.7, 17.2]				
UPA 15 mg QD	148	35.0	[27.1, 42.8]	23.8	[14.8, 32.8]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	49.8	[41.5, 58.0]	37.3	[27.8, 46.8]	<0.001***	Significant

ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.

[A] Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on RTB-MI.

[B] Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) for categorical endpoints and RTB-MI for continuous endpoints.

[C] Statistical significance is determined via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and key secondary endpoints at the 0.05 level.

* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group: Point Estimate	Within Group: [95% CI]	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): Point Estimate	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): [95% CI] [B]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [C]
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 52 (RTB-MI)							
Placebo	149	17.9	[10.79, 25.00]				
UPA 15 mg QD	148	49.2	[42.59, 55.89]	31.3	[21.98, 40.70]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	58.9	[52.14, 65.59]	41.0	[31.39, 50.55]	<0.001***	Significant
Mucosal Healing at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	149	4.7	[1.3, 8.2]				
UPA 15 mg QD	148	17.6	[11.4, 23.8]	13.0	[6.0, 20.0]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	19.0	[12.6, 25.4]	13.6	[6.6, 20.6]	<0.001***	Significant
No Bowel Urgency at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	149	17.4	[11.4, 23.5]				
UPA 15 mg QD	148	56.1	[48.1, 64.1]	38.7	[28.9, 48.5]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	63.6	[56.0, 71.2]	45.1	[35.5, 54.8]	<0.001***	Significant
No Abdominal Pain at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	149	20.8	[14.2, 27.3]				
UPA 15 mg QD	148	45.9	[37.9, 54.0]	24.3	[14.2, 34.5]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	55.3	[47.4, 63.2]	33.7	[23.6, 43.9]	<0.001***	Significant

ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.

[A] Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on RTB-MI.

[B] Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) for categorical endpoints and RTB-MI for continuous endpoints.

[C] Statistical significance is determined via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and key secondary endpoints at the 0.05 level.

* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint [A] / Treatment	N	Within Group: Point Estimate	Within Group: [95% CI]	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): Point Estimate	Between Group Difference (Upadacitinib - Placebo): [95% CI] [B]	Nominal P-value	Multiplicity Adjusted Results [C]
Change from Baseline in FACIT-F Score at Week 52 (RTB-MI)							
Placebo	149	3.7	[1.88, 5.43]				
UPA 15 mg QD	148	8.7	[7.01, 10.49]	5.1	[2.67, 7.52]	<0.001***	Significant
UPA 30 mg QD	154	9.5	[7.80, 11.22]	5.9	[3.44, 8.27]	<0.001***	Significant

ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.

[A] Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on RTB-MI.

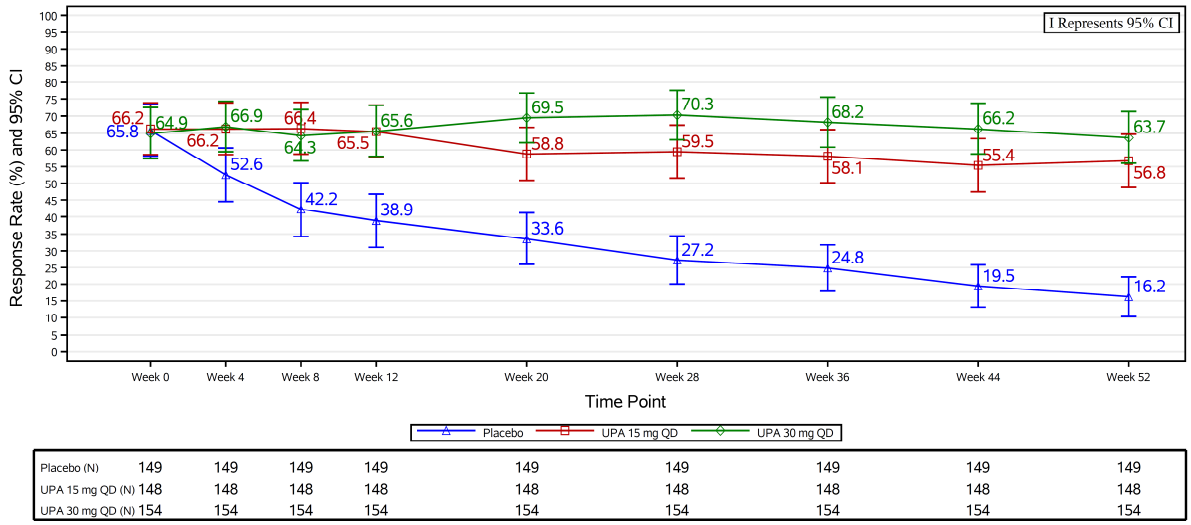
[B] Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) for categorical endpoints and RTB-MI for continuous endpoints.

[C] Statistical significance is determined via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and key secondary endpoints at the 0.05 level.

* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2__1.1

図 2.7.3-7. 部分的 Mayo スコアによる臨床的寛解率の推移（NRI-C，ITTA 集団）



Placebo (N)	149	149	149	149	149	149	149	149	149
UPA 15 mg QD (N)	148	148	148	148	148	148	148	148	148
UPA 30 mg QD (N)	154	154	154	154	154	154	154	154	154

Note: NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
Week 0 = Week 0 / Maintenance Baseline.

CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; ITT = intent-to-treat; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Figure 14.2__6.2

Bio-IR の状態別の有効性

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団について，主要評価項目及び主な副次評価項目の Bio-IR の状態別（Bio-IR，Non-bio-IR）の部分集団解析結果を表 2.7.3-15 に示す。

ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の投与により，Bio-IR 及び Non-bio-IR のいずれでも有効性が認められた。投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，Bio-IR ではプラセボ群で 7.5%であったのに対し，15 mg 群及び 30 mg 群で 40.5%及び 49.1%であった。Non-bio-IR では，プラセボ群で 17.6%であったのに対し，15 mg 群及び 30 mg 群で 43.9%及び 54.0%であった。

主な副次評価項目について，Bio-IR の状態別（Bio-IR，Non-bio-IR）の部分集団解析を実施した結果，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg ではプラセボと比較して Bio-IR 及び Non-bio-IR のいずれでも有効性が認められ，2 つの部分集団間でウパダシチニブの有効性はおおむね同様であった。

88

表 2.7.3-15. 主要評価項目及び主な副次評価項目の Bio-IR の状態別（Bio-IR，Non-bio-IR）の部分集団解析の結果（NRI-C，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3

Endpoint / Subgroup / Category / Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 52						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	81	6 (7.5)	[1.7, 13.3]	4		
UPA 15 mg QD	71	29 (40.5)	[29.0, 52.0]	2	33.0	[20.1, 45.9]
UPA 30 mg QD	73	36 (49.1)	[37.4, 60.9]	6	41.6	[28.6, 54.7]
Non-Bio-IR						
Placebo	68	12 (17.6)	[8.6, 26.7]	3		
UPA 15 mg QD	77	34 (43.9)	[32.8, 55.1]	2	26.3	[11.9, 40.6]
UPA 30 mg QD	81	44 (54.0)	[43.0, 65.0]	5	36.3	[22.1, 50.6]

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
# 95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Subgroup Category Treatment	N	Responder n (%)	[95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	[95% CI]#
Endoscopic Improvement at Week 52						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	81	6 (7.8)	[1.8, 13.8]	2		
UPA 15 mg QD	71	31 (43.3)	[31.7, 55.0]	2	35.5	[22.4, 48.6]
UPA 30 mg QD	73	41 (56.1)	[44.3, 67.9]	6	48.3	[35.0, 61.5]
Non-Bio-IR						
Placebo	68	15 (22.5)	[12.2, 32.7]	3		
UPA 15 mg QD	77	41 (53.6)	[42.3, 64.9]	2	31.1	[15.9, 46.4]
UPA 30 mg QD	81	54 (66.6)	[56.1, 77.1]	4	44.1	[29.4, 58.8]

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
# 95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Subgroup Category Treatment	N	Responder n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 [95% CI]#
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 52 and Corticosteroid Free for >= 90 Days Immediately Preceding Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Remission at the End of the Induction Treatment in the Induction Study						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	22	3 (13.6)	[0.0, 28.0]	0		
UPA 15 mg QD	17	12 (70.6)	[48.9, 92.2]	0	57.0	[31.0, 82.9]
UPA 30 mg QD	20	15 (73.0)	[52.8, 93.2]	2	59.4	[34.6, 84.1]
Non-Bio-IR						
Placebo	32	9 (28.1)	[12.5, 43.7]	2		
UPA 15 mg QD	30	15 (49.4)	[31.4, 67.5]	1	21.3	[-2.5, 45.2]
UPA 30 mg QD	38	25 (65.4)	[50.1, 80.6]	2	37.2	[15.4, 59.0]

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
# 95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Subgroup Category Treatment	N	Responder n (%)	95% CI&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	95% CI#
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Response at the End of the Induction Treatment in the Induction Study						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	71	11 (15.6)	[7.0, 24.1]	3		
UPA 15 mg QD	64	39 (60.9)	[49.0, 72.9]	2	45.4	[30.6, 60.1]
UPA 30 mg QD	66	45 (68.8)	[57.6, 80.1]	4	53.3	[39.1, 67.4]
Non-Bio-IR						
Placebo	63	14 (22.4)	[12.0, 32.8]	2		
UPA 15 mg QD	71	46 (64.8)	[53.7, 75.9]	2	42.4	[27.1, 57.6]
UPA 30 mg QD	78	65 (83.2)	[74.7, 91.7]	5	60.8	[47.3, 74.2]

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.

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

95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Subgroup Category Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#
Mucosal Healing at Week 52						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	81	2 (2.5)	[0.0, 5.8]	4		
UPA 15 mg QD	71	12 (17.2)	[8.3, 26.1]	3	14.7	[5.2, 24.2]
UPA 30 mg QD	73	12 (16.1)	[7.4, 24.8]	6	13.6	[4.3, 23.0]
Non-Bio-IR						
Placebo	68	5 (7.5)	[1.2, 13.7]	3		
UPA 15 mg QD	77	14 (18.0)	[9.2, 26.8]	4	10.6	[-0.2, 21.4]
UPA 30 mg QD	81	18 (21.6)	[12.3, 31.0]	9	14.2	[2.9, 25.5]

Note: Mucosal healing is defined as Endoscopic score of 0 and Geboes score < 2.0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
# 95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Subgroup Category Treatment	N	Responder n (%)	[95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	[95% CI]#
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 52						
Bio-IR status						
Bio-IR						
Placebo	81	4 (5.2)	[0.3, 10.1]	4		
UPA 15 mg QD	71	23 (32.9)	[21.7, 44.0]	3	27.7	[15.5, 39.8]
UPA 30 mg QD	73	35 (47.6)	[35.8, 59.3]	6	42.4	[29.7, 55.1]
Non-Bio-IR						
Placebo	68	14 (20.0)	[10.3, 29.7]	3		
UPA 15 mg QD	77	28 (36.9)	[25.8, 47.9]	4	16.9	[2.1, 31.7]
UPA 30 mg QD	81	42 (51.8)	[40.4, 63.1]	9	31.8	[16.8, 46.7]

Note: Histologic endoscopic mucosal improvement is defined as Endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score <= 3.1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
# 95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　5.4, Table 14.2　5.16, Table 14.2　5.18, Table 14.2　5.22, Table 14.2　5.23, UC labeling support tables Table 5

延長した導入療法で臨床的改善を達成した被験者集団

M14-234 試験 SS 3 の ITTB 集団での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率を表 2.7.3-16，副次評価項目の結果を表 2.7.3-17 に示す。

ウパダシチニブ 45 mg の 16 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成した被験者（ITTB 集団）の 30 mg 群では，投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は 33.3%及び 37.5%であった。また，ITTB 集団の 30 mg 群のうち，導入療法試験終了時（投与 16 週時）に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者の 66.7%が，投与 52 週時に臨床的改善を維持していた。全般的に，30 mg 群と比較して 15 mg 群の方がすべての評価項目で改善率が低い，又はベースラインからの改善が小さかった。これらの結果から，導入療法を延長投与した被験者が，ウパダシチニブの維持療法を継続することによりベネフィットを得られることが示された。

表 2.7.3-16. 投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C，ITTB 集団）：M14-234 試験 Substudy 3

Strata Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n
All				
UPA 15 mg QD	21	4 (19.0)	[2.3, 35.8]	0
UPA 30 mg QD	24	8 (33.3)	[14.5, 52.2]	0

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2__4.1.1

表 2.7.3-17. 副次評価項目の結果（NRI-C 又は RTB-MI，ITTB 集団）：M14-234 試験 Substudy 3

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n
Endoscopic Improvement at Week 52 (NRI-C)				
UPA 15 mg QD	21	5 (23.8)	[5.6, 42.0]	0
UPA 30 mg QD	24	9 (37.5)	[18.1, 56.9]	0
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Remission at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)				
UPA 15 mg QD	1	0	[0.0, 0.0]	0
UPA 30 mg QD	2	2 (100)	[100.0, 100.0]	0
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 52 and Corticosteroid Free for >= 90 Days Immediately Preceding Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Remission at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)				
UPA 15 mg QD	1	0	[0.0, 0.0]	0
UPA 30 mg QD	2	2 (100)	[100.0, 100.0]	0

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	[95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n
Endoscopic Improvement at Week 52 among Subjects Who Achieved Endoscopic Improvement at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)				
UPA 15 mg QD	4	1 (25.0)	[0.0, 67.4]	0
UPA 30 mg QD	6	3 (50.0)	[10.0, 90.0]	0
Endoscopic Remission at Week 52 (NRI-C)				
UPA 15 mg QD	21	1 (4.8)	[0.0, 13.9]	0
UPA 30 mg QD	24	3 (12.5)	[0.0, 25.7]	0
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Response at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)				
UPA 15 mg QD	14	5 (35.7)	[10.6, 60.8]	0
UPA 30 mg QD	21	14 (66.7)	[46.5, 86.8]	0
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 52 (NRI-C)				
UPA 15 mg QD	21	2 (9.5)	[0.0, 22.1]	0
UPA 30 mg QD	24	6 (25.0)	[7.7, 42.3]	0

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
Endoscopic remission is defined as endoscopic subscore of 0.
Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Histologic endoscopic mucosal improvement is defined as Endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score <= 3.1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n
Mucosal Healing at Week 52 (NRI-C)				
UPA 15 mg QD	21	1 (4.8)	[0.0, 13.9]	0
UPA 30 mg QD	24	2 (8.3)	[0.0, 19.4]	0
No Bowel Urgency at Week 52 (NRI-C)				
UPA 15 mg QD	21	6 (28.6)	[9.2, 47.9]	0
UPA 30 mg QD	24	10 (41.7)	[21.9, 61.4]	0
No Abdominal Pain at Week 52 (NRI-C)				
UPA 15 mg QD	21	8 (38.1)	[17.3, 58.9]	0
UPA 30 mg QD	24	10 (41.7)	[21.9, 61.4]	0

Note: Mucosal healing is defined as Endoscopic score of 0 and Geboes score < 2.0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Endpoint Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	[95% CI]	SE
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 52 (RTB-MI)						
UPA 15 mg QD	21	117.5	158.7	42.6	[14.59, 70.63]	14.29
UPA 30 mg QD	24	123.6	159.4	43.5	[18.33, 68.69]	12.84
Change from Baseline in FACIT-F Score at Week 52 (RTB-MI)						
UPA 15 mg QD	21	30.1	35.3	9.0	[1.90, 16.13]	3.63
UPA 30 mg QD	24	28.8	35.6	10.6	[3.93, 17.18]	3.38

Note: RTB-MI is multiple imputation incorporating return-to-baseline to handle visits after UC-related rescue medication use.
The LS mean, 95% CI and SE are the synthetic result based on ANCOVA with Baseline, Week 0, treatment, and strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) in the model from PROC MIANALYZE procedure.
Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose in Phase 2b Induction or Induction Studies. Subjects with only non-missing change from Baseline values are included in analysis.
ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.

Cross reference：M14 234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　4.2.1, Table 14.2　4.3.1, Table 14.2　4.4.1, Table 14.2　4.5.1, Table 14.2　4.6.1, Table 14.2　4.7.1, Table 14.2　4.8.1, Table 14.2　4.9.1, Table 14.2　4.10.1, Table 14.2　4.11.1, Table 14.2　4.12.1, Table 14.2　4.13.1

入院及び手術

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団での投与 52 週時までのすべての原因による入院の発生率及び手術の施行率を M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　3.39 及び Table 14.2　3.40 に示す。

M14-234 試験 SS 3 では，投与 52 週時までのすべての原因による入院の発生率及び手術の施行率は低かった。投与 52 週時までのすべての原因による入院の発生率は，プラセボ群（12.8%［19/149 例］）と比較して 30 mg 群（5.8%［9/154 例］）で低く（$P = 0.043$），15 mg 群では 6.8%［10/148 例］であった（$P = 0.074$）。投与 52 週時までにすべての原因による手術を受けた被験者は，4 例のみ（プラセボ群で 2 例，15 mg 群及び 30 mg 群で各 1 例）であった。

ベースラインで副腎皮質ステロイドを投与していた被験者における副腎皮質ステロイドから離脱した状態での臨床的寛解

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団で，導入療法のベースラインで副腎皮質ステロイドを投与していた被験者のうち，投与 52 週時に副腎皮質ステロイドから離脱し，かつ Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の割合を表 2.7.3-18 に示す。また，導入療法のベースラインで副腎皮質ステロイドを投与していた被験者のうち，試験期間中に副腎皮質ステロイドから離脱し，かつ部分的 Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の割合を表 2.7.3.6-16 に示す。

ベースラインで副腎皮質ステロイドを投与していた被験者のうち，投与 52 週時に副腎皮質ステロイドから離脱し，かつ Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の割合は，プラセボ群（8.3%）と比較して 15 mg 群（38.7%）及び 30 mg 群（51.2%）の方が高かった（$P < 0.001$）。

また，副腎皮質ステロイドから離脱し，かつ部分的 Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，15 mg 群及び 30 mg 群のいずれでも M14-234 試験 SS 3 の投与 8 週時以降，経時的に緩やかな上昇がみられた。

表 2.7.3-18. 導入療法のベースラインで副腎皮質ステロイドを投与していた被験者のうち，投与 52 週時に副腎皮質ステロイドから離脱し，かつ Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3

Strata Treatment	N	----- Responder ----- n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)	 Adjusted Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
All								
Placebo	60	5 (8.3)	[1.3, 15.3]	2				
UPA 15 mg QD	55	21 (38.7)	[25.7, 51.6]	2	30.3	30.1	[16.6, 43.6]	<0.001***
UPA 30 mg QD	57	29 (51.2)	[38.0, 64.5]	3	42.9	42.0	[28.2, 55.7]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2__3.2.1

M14-234 試験 SS 3 の結果から，従来の治療又は生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容であった中等症から重症の活動性 UC 患者において，52 週間までの維持療法として，プラセボと比較してウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与が有効であることが示された。

2.7.3.2.5 第 III 相長期継続投与試験：M14-533 試験

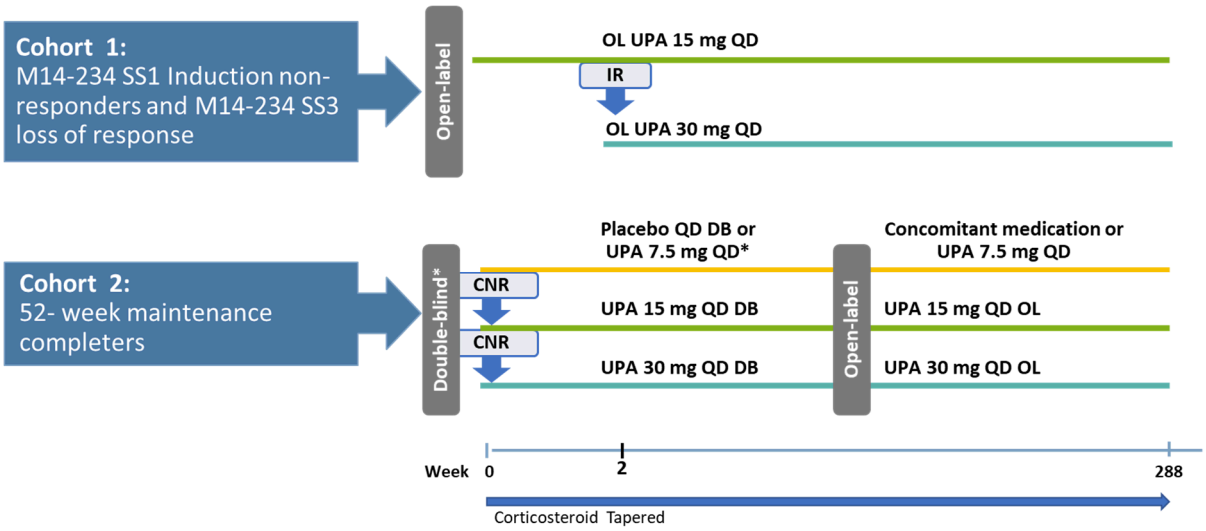
M14-533 試験は，M14-234 試験 SS 1 の導入療法期終了時に効果不十分であった被験者，M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者（Cohort 1），又は M14-234 試験 SS 3 を投与 52 週時まで完了し，M14-533 試験の組入れ基準に合致した被験者（Cohort 2）を対象とした第 III 相長期継続投与試験であり，ウパダシチニブの長期安全性及び有効性を最長 288 週間まで評価することとした。

M14-533 試験の試験デザインの概略を図 2.7.3-8 に示す。

M14-533 試験では，約 950 例の被験者を 2 つの Cohort のいずれかに組み入れることとした。

M14-533 試験の中間解析の結果は 2.7.3.5 項に示す。

図 2.7.3-8. 試験デザインの概略：M14-533 試験



CNR = clinical non-remission; DB = double-blind; IR = inadequate response; OL = open-label; QD = once daily; SS = substudy; UPA = upadacitinib

* The three treatment arms remained blinded without dose escalation in Cohort 2 until the last subject completed Study M14-234 SS 3 and the data were unblinded.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の被験者の内訳を表 2.7.3-19 に示す。

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の Part 1 で治験薬を投与した被験者は，合計 995 例（M14-234 試験 SS 2：474 例，M14-675 試験：521 例）であった。

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験では，実施医療機関 1 施設（Investigator ID [redacted]）で重大な不遵守が認められたため，当該実施医療機関で組み入れられた被験者の有効性データを除外して解析を実施した。重大な不遵守が認められた実施医療機関で組み入れられたために有効性の解析から除外された被験者は，M14-234 試験 SS 2 で 1 例，M14-675 試験で 6 例であった。

これより，二重盲検導入療法期（Part 1）の有効性の解析対象とした PC IND 集団は，988 例（プラセボ併合群：328 例，45 mg 併合群：660 例）であった。

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験で治験薬の投与を中止した被験者の割合は，45 mg 群（M14-234 試験 SS 2：3.8%，M14-675 試験：3.2%）とプラセボ群（M14-234 試験 SS 2：12.3%，M14-675 試験：7.5%）で同様か，プラセボ群の方が高かった（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.1　2.1 B，M14-675 試験 CSR Table 14.1　2.1）。

表 2.7.3-19. 被験者の内訳（All Randomized Subjects）：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験

Study Treatment	Randomized n	Treated n	Study Drug: Completed n	Study Drug: Discontinued n	Study Discontinued n
Study M14-234 Substudy 2					
Placebo	155	155	136	19	20
UPA 45 mg QD	319	319	307	12	13
Placebo/UPA 45 mg QD		85	75	10	11
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD		59	48	11	12
Part 1 total	474	474	443	31	33
Part 2 total		144	123	21	23
Study M14-675					
Placebo	177	177	164	13	13
UPA 45 mg QD	345	344	333	11	12
Placebo/UPA 45 mg QD		116	111	5	5
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD		68	64	4	3
Part 1 total	522	521	497	24	25
Part 2 total		184	175	9	8

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.1 1.1 B, M14-675 試験 CSR Table 14.1 1.1

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性

PC IND 集団のベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.3.6-17 に示す。また，EXT IND 集団のベースラインの人口統計学的特性を ISE Table 1.1　1.2 に示す。

PC IND 集団の人口統計学的特性は，投与群間でおおむね均衡していた。被験者の多くは男性（62.3%［616/988 例］），白人（67.2%［664/988 例］）であり，米国以外の地域から組み入れられた（82.6%［816/988 例］）。年齢の平均値及び中央値並びに体容量指数（以下「BMI」）の平均値は，プラセボ併合群と 45 mg 併合群で同様であった（プラセボ併合群：43.2 歳，42.0 歳及び 25.5 kg/m^2，45 mg 併合群：42.8 歳，41.0 歳及び 24.9 kg/m^2）。被験者の多くが 18 歳以上 65 歳未満であった（891/988 例）。

2.7.3.3.1.3 ベースラインの疾患特性

PC IND 集団のベースラインの疾患特性を表 2.7.3.6-18 に示す。また，EXT IND 集団のベースラインの疾患特性を ISE Table 1.1　2.2 に示す。

PC IND 集団のベースラインの疾患特性は，投与群間でおおむね均衡しており，中等症から重症の活動性 UC の患者集団を示すものであった。被験者の約 50%は，Bio-IR であった。また，被験者全体（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の合計）の 50%超がベースライン時にアミノサリチル酸製剤を使用しており，38.2%がベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していた。ベースライン時に免疫調節薬を使用していた被験者は，プラセボ併合群及び 45 mg 併合群で 2%未満であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 導入療法プラセボ対照併合解析

本項には，第 III 相導入療法試験の 2 試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の 8 週間の二重盲検導入療法期（Part 1）の結果を併合した PC IND 集団（988 例［プラセボ併合群：328 例，45 mg 併合群：660 例］）の結果を示す。

導入療法として，ウパダシチニブ 45 mg の 8 週間投与は，疾患活動性及び症状，内視鏡的及び組織学的評価，炎症のバイオマーカー並びに QOL の改善に有効であることが示された。

2.7.3.3.2.1.1 疾患活動性及び症状

PC IND 集団の疾患活動性及び症状関連の結果を表 2.7.3-20 に示す。また，PC IND 集団の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率の推移を図 2.7.3-9 に示す。

ウパダシチニブ 45 mg の投与は，Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解及び臨床的改善，並びに腹痛及び便意切迫感を含む疾患活動性及び症状の改善に有効であることが示された。

ウパダシチニブ 45 mg を投与した被験者では，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は 29.9%，臨床的改善率は 73.6%であった。また，投与 2 週時の部分的 Adapted Mayo ス

コアによる臨床的改善率は 61.8%であり，投与 2 週時と早期に治療効果が示された。投与 8 週時に便意切迫感を報告しなかった被験者及び腹痛を報告しなかった被験者の割合は，いずれも 50%を超えていた。

このような結果は，他の副次評価項目でも確認され，この PC IND 集団の結果は，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の個々の試験結果（2.7.3.2.2 項及び 2.7.3.2.3 項）と同様であった。また，PC IND 集団の投与 8 週時の追加評価項目の結果は，主要評価項目及び副次評価項目の結果に基づく結論を裏付けるものであり，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の個々の試験結果と同様であった。

表 2.7.3-20. 疾患活動性及び症状関連の結果（NRI-C，PC IND 集団）

Endpoint / Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	P-value@
Primary Endpoint								
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 8								
Placebo	328	15 (4.4)	[2.2, 6.7]	4				
UPA 45 mg QD	660	198 (29.9)	[26.4, 33.4]	7	25.5	25.5	[21.4, 29.6]	<0.001***
Secondary Endpoints								
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 8								
Placebo	328	86 (26.2)	[21.5, 31.0]	4				
UPA 45 mg QD	660	486 (73.6)	[70.2, 76.9]	7	47.3	47.9	[42.4, 53.5]	<0.001***
Clinical Response per Partial Adapted Mayo Score at Week 2								
Placebo	328	87 (26.5)	[21.7, 31.3]	0				
UPA 45 mg QD	660	408 (61.8)	[58.1, 65.5]	1	35.3	35.2	[29.3, 41.1]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Partial Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore.
Clinical response per Partial Adapted Mayo score is defined as decrease in Partial Adapted Mayo score >= 1 point and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Study (M14-234 Substudy 2 or M14-675), Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	[95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Adjusted Diff(%)	[95% CI]#	P-value@
No Bowel Urgency at Week 8								
Placebo	328	78 (23.8)	[19.2, 28.4]	0				
UPA 45 mg QD	660	338 (51.2)	[47.3, 55.0]	1	27.4	27.3	[21.5, 33.0]	<0.001***
No Abdominal Pain at Week 8								
Placebo	328	78 (23.8)	[19.2, 28.4]	0				
UPA 45 mg QD	660	331 (50.2)	[46.4, 54.0]	1	26.4	26.5	[20.6, 32.4]	<0.001***
Additional Endpoints								
Clinical Remission per Full Mayo Score at Week 8								
Placebo	328	8 (2.6)	[0.8, 4.4]	4				
UPA 45 mg QD	660	167 (25.2)	[21.9, 28.6]	7	22.6	22.3	[18.6, 26.0]	<0.001***
Subjects with SFS of 0, RBS of 0 and Endoscopic Subscore of 0 at Week 8								
Placebo	328	2 (0.6)	[0.0, 1.5]	4				
UPA 45 mg QD	660	29 (4.4)	[2.9, 6.0]	7	3.8	3.6	[1.7, 5.5]	<0.001***
Subjects with SFS of 0, RBS of 0 and Endoscopic Subscore of Less Than or Equal to 1 at Week 8								
Placebo	328	4 (1.2)	[0.0, 2.4]	4				
UPA 45 mg QD	660	69 (10.4)	[8.1, 12.8]	7	9.2	9.0	[6.4, 11.7]	<0.001***

Note: Full Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore + physician's global assessment subscore.
Clinical remission per Full Mayo score is defined as Full Mayo score <= 2 with no subscore > 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Study (M14-234 Substudy 2 or M14-675), Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	[95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Adjusted Diff(%)	[95% CI]#	P-value@
Clinical Remission per Partial Mayo Score at Week 8								
Placebo	328	46 (14.0)	[10.3, 17.8]	0				
UPA 45 mg QD	660	351 (53.2)	[49.4, 57.0]	2	39.2	38.8	[33.6, 44.0]	<0.001***
Clinical Response per Partial Adapted Mayo Score at Week 8								
Placebo	328	126 (38.4)	[33.2, 43.7]	0				
UPA 45 mg QD	660	515 (78.0)	[74.9, 81.2]	0	39.6	40.3	[34.4, 46.2]	<0.001***
Clinical Response per Partial Mayo Score at Week 8								
Placebo	328	105 (32.0)	[27.0, 37.1]	0				
UPA 45 mg QD	660	514 (77.9)	[74.7, 81.1]	2	45.9	46.4	[40.8, 52.1]	<0.001***

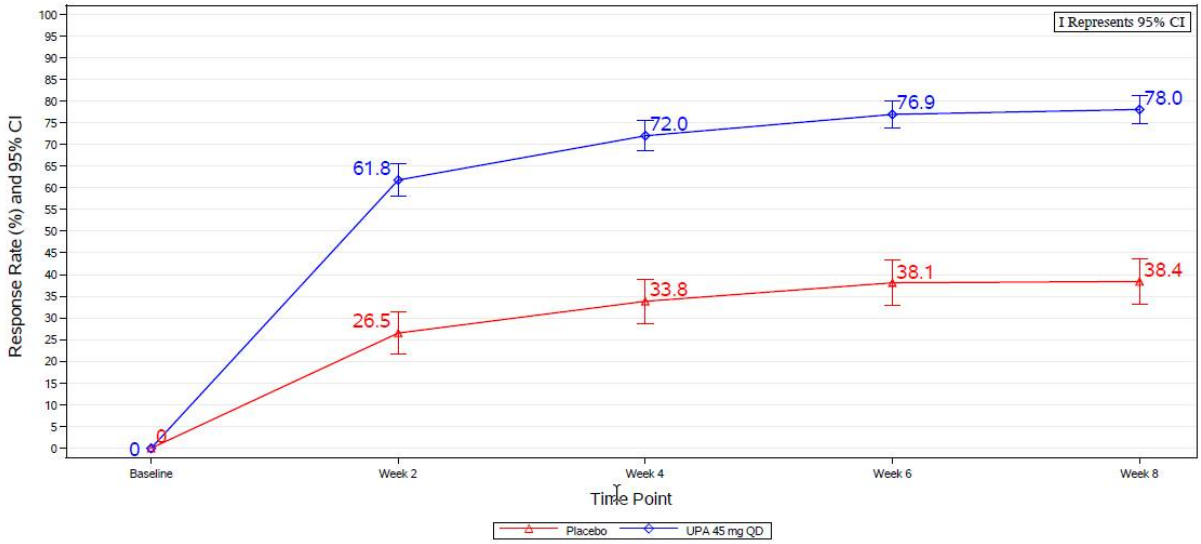
Note: Partial Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + physician's global assessment subscore.
Clinical remission per Partial Mayo score is defined as Partial Mayo score <= 2, with no subscore > 1.
Clinical response per Partial Mayo score is defined as decrease in Partial Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Partial Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore.
Clinical response per Partial Adapted Mayo score is defined as decrease in Partial Mayo score >= 1 point and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Study (M14-234 Substudy 2 or M14-675), Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	95% CI&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Adjusted Diff(%)	95% CI#	P-value@
Subjects with SFS Less Than or Equal to 1 at Week 8								
Placebo	328	74 (22.6)	[18.0, 27.1]	0				
UPA 45 mg QD	660	402 (60.9)	[57.2, 64.6]	0	38.3	38.2	[32.6, 43.9]	<0.001***
Subjects with RBS 0 at Week 8								
Placebo	328	100 (30.5)	[25.5, 35.5]	0				
UPA 45 mg QD	660	469 (71.1)	[67.6, 74.5]	0	40.6	40.6	[34.7, 46.5]	<0.001***

Note: NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Study (M14-234 Substudy 2 or M14-675), Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：ISE Table 1.2 1.1.1, Table 1.2 1.4.1, Table 1.2 1.5.1, Table 1.2 1.7.1, Table 1.2 1.8.1, Table 1.2 1.13.1, Table 1.2 1.14.1, Table 1.2 1.15.1, Table 1.2 1.16.1, Table 1.2 1.17.1, Table 1.2 1.18.1, Table 1.2 1.19.1, Table 1.2 1.20.1

図 2.7.3-9. 部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率の推移（NRI-C，PC IND 集団）



Placebo (N)	328	328	328	328	328
UPA 45 mg QD (N)	660	660	660	660	660

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

CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; QD = once daily; UPA = upadacitinib
Cross reference：ISE Figure 1.2__3

2.7.3.3.2.1.2 内視鏡的及び組織学的評価

PC IND 集団の内視鏡的及び組織学的評価関連の結果を表 2.7.3-21 に示す。

ウパダシチニブ 45 mg の投与は，投与 8 週時の内視鏡的改善，内視鏡的寛解，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び粘膜治癒により評価した腸粘膜の炎症管理に有効であることが示された。PC IND 集団の内視鏡的及び組織学的評価に関する投与 8 週時の副次評価項目の結果では，プラセボと比較してウパダシチニブ 45 mg で改善が認められた（$P < 0.001$）。

112

表 2.7.3-21. 内視鏡的及び組織学的評価関連の結果（NRI-C，PC IND 集団）

Endpoint / Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Adjusted Diff(%)	[95% CI]#	P-value@
Secondary Endpoints								
Endoscopic Improvement at Week 8								
Placebo	328	26 (7.9)	[4.9, 10.8]	4				
UPA 45 mg QD	660	266 (40.3)	[36.6, 44.1]	7	32.5	32.3	[27.7, 37.0]	<0.001***
Endoscopic Remission at Week 8								
Placebo	328	5 (1.6)	[0.2, 2.9]	4				
UPA 45 mg QD	660	106 (16.0)	[13.2, 18.8]	7	14.5	14.3	[11.2, 17.5]	<0.001***
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 8								
Placebo	328	20 (6.2)	[3.5, 8.8]	5				
UPA 45 mg QD	660	221 (33.5)	[29.9, 37.1]	11	27.3	27.2	[22.8, 31.5]	<0.001***

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
Endoscopic remission is defined as endoscopic subscore of 0.
Histologic endoscopic mucosal improvement is defined as Endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score <= 3.1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Study (M14-234 Substudy 2 or M14-675), Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

113

Endpoint / Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
Histologic Improvement at Week 8								
Placebo	328	77 (23.5)	[18.9, 28.1]	5				
UPA 45 mg QD	660	387 (58.7)	[54.9, 62.4]	11	35.2	35.3	[29.4, 41.1]	<0.001***
Mucosal Healing at Week 8								
Placebo	328	5 (1.5)	[0.2, 2.9]	5				
UPA 45 mg QD	660	80 (12.2)	[9.7, 14.6]	11	10.6	10.5	[7.7, 13.4]	<0.001***

Note: Histologic improvement is defined as decrease from Baseline in Geboes score.
Mucosal healing is defined as Endoscopic score of 0 and Geboes score < 2.0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Study (M14-234 Substudy 2 or M14-675), Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：ISE Table 1.2 1.2.1, Table 1.2 1.3.1, Table 1.2 1.6.1, Table 1.2 1.9.1, Table 1.2 1.11.1

114

2.7.3.3.2.1.3 炎症のバイオマーカー

PC IND 集団の炎症のバイオマーカー関連の結果を表 2.7.3-22 に示す。

ウパダシチニブ 45 mg では，プラセボと比較して便中カルプロテクチンが 150 mg/kg 未満となった被験者の割合が高く，便中カルプロテクチン及び hsCRP のベースラインからの減少が大きかったことから，ウパダシチニブ 45 mg は炎症のバイオマーカーの低下に有効であることが示された。また，便中カルプロテクチン及び hsCRP のいずれでも，ウパダシチニブ 45 mg で投与 2 週時と早期から大きな治療効果が認められた（ISE Table 1.2　1.22 及び Table 1.2　1.23）。便中カルプロテクチン及び hsCRP は，症状及び内視鏡検査に加え，UC の疾患活動性を把握し，治療効果の情報を提供するために臨床診療で一般的に使用されている。便中カルプロテクチンが 150 mg/kg 未満とは，UC の非活動状態を示す値である。

表 2.7.3-22. 炎症のバイオマーカー関連の結果（NRI-C 又は MMRM，PC IND 集団）

Endpoint / Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	P-value@
Additional Endpoints								
Subjects with Fecal Calprotectin below 150 mg/kg at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	328	26 (7.8)	[4.9, 10.8]	4				
UPA 45 mg QD	660	305 (46.2)	[42.4, 50.0]	7	38.4	38.5	[33.7, 43.3]	<0.001***

Note: NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.

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

#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Study (M14-234 Substudy 2 or M14-675), Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

116

Endpoint / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	[95% CI]	SE	Between Group Difference Compared to Placebo LS Mean	[95% CI]	SE	P-value
Change from Baseline in Fecal Calprotectin (mg/kg) at Week 8 (MMRM)										
Placebo	225	3038.0	2839.6	-325.4	[-773.83, 123.06]	228.41				
UPA 45 mg QD	489	3435.4	797.7	-2557.5	[-2868.28, -2246.76]	158.28	-2232.1	[-2769.88, -1694.38]	273.89	<0.001***
Change from Baseline in hs-CRP (mg/L) at Week 8 (MMRM)										
Placebo	286	10.571	8.519	-1.414	[-2.4517, -0.3756]	0.5289				
UPA 45 mg QD	619	9.378	3.415	-6.344	[-7.0614, -5.6262]	0.3657	-4.930	[-6.1783, -3.6819]	0.6360	<0.001***

Note: All measurements from the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study will not be used in the analysis.
MMRM is the Mixed-Effect Model Repeat Measurement with study, Baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) in the model. An unstructured covariance matrix is used. If the model cannot converge, AR(1) or CS covariance matrix will be used.
Baseline is defined as the last non-missing observation before their first dose of study drug in the Induction Study.
Subjects with only non-missing change from Baseline values are included in analysis.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：ISE Table 1.2__1.21.1, Table 1.2__1.22, Table 1.2__1.23

2.7.3.3.2.1.4 生活の質（QOL）

PC IND 集団の QOL 関連の結果を表 2.7.3-23 に示す。

IBD 症状（IBDQ）及び疲労（FACIT-F）などの QOL の評価において，投与 8 週時にプラセボと比較してウパダシチニブ 45 mg で臨床的に意味のある改善が認められた。IBDQ の改善の定義は，IBDQ 合計スコアのベースラインから 16 以上の増加とし，IBDQ の寛解の定義は，IBDQ 合計スコアが 170 以上とした。

PC IND 集団の投与 8 週時の副次評価項目のうち，IBDQ 合計スコア及び FACIT-F スコアのベースラインからの変化量の結果は，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の副次評価項目の個々の試験結果（2.7.3.2.2 項及び 2.7.3.2.3 項）と同様であり，いずれの QOL の評価項目でも改善が認められた。また，これらのスコアの変化量は，追加評価項目とした IBDQ の寛解及び IBDQ の改善，並びに IBDQ 疲労項目を含む IBDQ ドメインスコアの改善により裏付けられた。

表 2.7.3-23. QOL 関連の結果（NRI-C 又は MMRM，PC IND 集団）

Endpoint / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	[95% CI]	SE	Between Group Difference Compared to Placebo LS Mean	[95% CI]	SE	P-value
Secondary Endpoints										
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	281	123.8	145.7	21.4	[17.58, 25.14]	1.92				
UPA 45 mg QD	607	123.4	176.9	53.7	[51.09, 56.37]	1.35	32.4	[27.84, 36.91]	2.31	<0.001***
Change from Baseline in FACIT-F Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	280	31.8	34.7	3.2	[2.08, 4.24]	0.55				
UPA 45 mg QD	603	30.3	40.0	9.5	[8.71, 10.22]	0.39	6.3	[5.01, 7.60]	0.66	<0.001***

Note: All measurements from the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study will not be used in the analysis.
MMRM is the Mixed-Effect Model Repeat Measurement with study, Baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) in the model. An unstructured covariance matrix is used. If the model cannot converge, AR(1) or CS covariance matrix will be used.
Baseline is defined as the last non-missing observation before their first dose of study drug in the Induction Study.
Subjects with only non-missing change from Baseline values are included in analysis.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	----- Responder ------ n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)	 Adjusted Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
Additional Endpoints								
Proportion of Subjects with IBDQ Response at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	328	144 (43.9)	[38.5, 49.3]	0				
UPA 45 mg QD	660	529 (80.1)	[77.0, 83.1]	7	36.2	36.7	[30.6, 42.7]	<0.001***
Proportion of Subjects with IBDQ Remission at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	328	85 (25.9)	[21.2, 30.7]	0				
UPA 45 mg QD	660	407 (61.6)	[57.9, 65.3]	7	35.7	35.7	[29.8, 41.6]	<0.001***
Proportion of Subjects Achieving Response in IBDQ Bowel Symptom Domain at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	328	145 (44.2)	[38.8, 49.6]	0				
UPA 45 mg QD	660	529 (80.2)	[77.2, 83.3]	7	36.0	36.6	[30.6, 42.7]	<0.001***
Proportion of Subjects Achieving Response in IBDQ Fatigue Item at Week 8 (NRI-C)								
Placebo	328	141 (43.0)	[37.6, 48.3]	0				
UPA 45 mg QD	660	461 (69.9)	[66.4, 73.4]	7	26.9	27.6	[21.3, 33.9]	<0.001***

Note: The achievement of IBDQ response is defined as an increase of IBDQ total score >= 16 from Baseline.
The achievement of IBDQ remission is defined as IBDQ total score >= 170.
The achievement of response in IBDQ Bowel Symptom domain is defined as an increase of IBDQ bowel symptom domain score >= 6 from Baseline.
The achievement of response in IBDQ fatigue item is defined as an increase of IBDQ fatigue item score >= 1 from Baseline.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Study (M14-234 Substudy 2 or M14-675), Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	[95% CI]	SE	Between Group Difference Compared to Placebo LS Mean	[95% CI]	SE	P-value
Change from Baseline in IBDQ Bowel Domain Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	281	37.7	45.2	7.5	[6.27, 8.69]	0.62				
UPA 45 mg QD	607	37.3	56.6	19.3	[18.47, 20.16]	0.43	11.8	[10.39, 13.29]	0.74	<0.001***
Change from Baseline in IBDQ Emotinal Domain Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	281	48.1	55.6	7.1	[5.64, 8.62]	0.76				
UPA 45 mg QD	607	48.4	65.7	17.3	[16.25, 18.33]	0.53	10.2	[8.37, 11.94]	0.91	<0.001***
Change from Baseline in IBDQ Social Domain Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	281	20.1	23.7	3.6	[2.87, 4.38]	0.38				
UPA 45 mg QD	607	19.8	28.9	9.2	[8.70, 9.75]	0.27	5.6	[4.70, 6.50]	0.46	<0.001***
Change from Baseline in IBDQ Systemic Domain Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	281	17.9	21.1	3.2	[2.55, 3.86]	0.33				
UPA 45 mg QD	607	17.9	25.7	7.9	[7.42, 8.34]	0.23	4.7	[3.89, 5.47]	0.40	<0.001***

Note: All measurements from the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study will not be used in the analysis.
MMRM is the Mixed-Effect Model Repeat Measurement with study, Baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) in the model. An unstructured covariance matrix is used. If the model cannot converge, AR(1) or CS covariance matrix will be used.
Baseline is defined as the last non-missing observation before their first dose of study drug in the Induction Study.
Subjects with only non-missing change from Baseline values are included in analysis.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：ISE Table 1.2 1.10.1, Table 1.2 1.12.1, Table 1.2 1.24, Table 1.2 1.25.1, Table 1.2 1.26.1, Table 1.2 1.27.1, Table 1.2 1.28.1

2.7.3.3.2.2 導入療法延長投与併合解析

EXT IND集団の投与16週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的改善率を表 2.7.3.6-19に示す。また，EXT IND 集団の疾患活動性及び症状/内視鏡的及び組織学的評価関連の結果を表 2.7.3-24に示す。

第 III 相導入療法試験の 2 試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）で，ウパダシチニブ 45 mg での 8 週間の二重盲検導入療法期で臨床的改善を達成せず，延長治療期でウパダシチニブ 45 mg を非盲検下で更に 8 週間投与（合計 16 週間）した被験者（EXT IND 集団）は 125 例であった。EXT IND 集団では，投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は 48.3%（60/125 例）であった。

EXT IND 集団の結果から，投与 8 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者でも，ウパダシチニブ 45 mg を投与 16 週時まで延長投与することにより，ベネフィットが得られる可能性が示された。

表 2.7.3-24. 疾患活動性及び症状/内視鏡的及び組織学的評価関連の結果（NRI-C，EXT IND 集団）

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 16				
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	125	7 (5.6)	[1.6, 9.6]	4
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 16				
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	125	60 (48.3)	[39.5, 57.1]	4
No Bowel Urgency at Week 16				
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	125	38 (30.4)	[22.3, 38.5]	0
No Abdominal Pain at Week 16				
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	125	50 (40.0)	[31.4, 48.6]	0

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

123

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n
Endoscopic Improvement at Week 16				
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	125	18 (14.3)	[8.1, 20.5]	4
Endoscopic Remission at Week 16				
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	125	6 (4.9)	[1.1, 8.7]	4
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 16				
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	125	14 (11.0)	[5.4, 16.6]	5
Histologic Improvement at Week 16				
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	125	50 (39.6)	[30.9, 48.3]	5
Mucosal Healing at Week 16				
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	125	4 (3.4)	[0.1, 6.6]	5

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
Endoscopic remission is defined as endoscopic subscore of 0.
Histologic endoscopic mucosal improvement is defined as Endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score <= 3.1.
Histologic improvement is defined as decrease from Baseline in Geboes score.
Mucosal healing is defined as Endoscopic score of 0 and Geboes score < 2.0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Cross reference：ISE Table 1.2 2.1.1, Table 1.2 2.2.1, Table 1.2 2.3.1, Table 1.2 2.4.1, Table 1.2 2.5.1, Table 1.2 2.6.1, Table 1.2 2.7.1, Table 1.2 2.8.1, Table 1.2 2.10.1

124

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 日本人部分集団及び全体集団の結果の一貫性

2.7.3.3.3.1.1 第 IIb 相導入療法用量探索試験：M14-234 試験 Substudy 1

####### 2.7.3.3.3.1.1.1 試験対象集団

被験者の内訳

M14-234 試験 SS 1 でランダム化した日本人被験者は，主要被験者が 32 例（プラセボ群：4 例，7.5 mg 群：4 例，15 mg 群：5 例，30 mg 群：9 例，45 mg 群：10 例），追加被験者が 13 例（30 mg 群：5 例，45 mg 群：8 例）であり，ランダム化した全被験者（主要被験者：32 例，追加被験者：13 例）に治験薬を投与した。30 mg 群と 45 mg 群に組み入れられた被験者数は，他の投与群よりも多かった（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.1　1.1_A）。

主要被験者で構成される ITT1A 集団の日本人被験者（プラセボ群：4 例，7.5 mg 群：4 例，15 mg 群：5 例，30 mg 群：9 例，45 mg 群：10 例）のうち，治験薬の投与を中止した被験者の割合は，プラセボ群が 25.0%（1/4 例），30 mg 群が 22.2%（2/9 例），45 mg 群が 10.0%（1/10 例）であり，7.5 mg 群及び 15 mg 群では 0%（0/4 例及び 0/5 例）であった。治験薬投与の主な中止理由は，プラセボ群が有害事象（1 例），30 mg 群が有害事象及びその他の理由（各 1 例），45 mg 群が有害事象（1 例）であった（M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.1　1.3_A_J）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

M14-234 試験 SS 1 の ITT1A 集団の日本人部分集団での人口統計学的特性を M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.1　2.1_A_J 及び Table 14.1　2.2_A_J，ベースラインの疾患特性を M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.1　3.1_A_J 及び Table 14.1　3.2_A_J に示し，全体集団での結果を 2.7.3.2.1 項に示す。

M14-234 試験 SS 1 の ITT1A 集団の日本人部分集団では，プラセボ群が男性 2 例（50.0%）及び女性 2 例（50.0%），ウパダシチニブ群全体が男性 18 例（64.3%）及び女性 10 例（35.7%）であり，年齢の平均値は，プラセボ群が 44.8 歳，ウパダシチニブ群全体が 43.4 歳であった。BMI の平均値は，プラセボ群が 22.6 kg/m^2，ウパダシチニブ群全体が 20.6 kg/m^2 であり，体重の平均値は，プラセボ群が 62.1 kg，ウパダシチニブ群全体が 55.8 kg であった。ベースライン時の UC の罹患期間の平均値は，プラセボ群が 12.04 年，ウパダシチニブ群全体が 8.80 年であった。ベースラインで各薬剤を使用していた被験者は，アミノサリチル酸製剤がプラセボ群で 75.0%（3/4 例），ウパダシチニブ群全体で 57.1%（16/28 例），副腎皮質ステロイドがプラセボ群及びウパダシチニブ群全体ともに 50.0%（2/4 例及び 14/28 例），免疫調節薬はプラセボ群及びウパダシチニブ群全体ともに認められなかった。いくつかの項目で不均衡が認められたものの，日本人部分集団と全体集団の被験者背景はおおむね同様であった。

2.7.3.3.3.1.1.2 主要評価項目

M14-234 試験 SS 1 の ITT1A 集団での投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（全体集団及び日本人部分集団）を表 2.7.3-25 に示す。

日本人部分集団の投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群と比較して 7.5 mg 群，15 mg 群及び 45 mg 群の方が数値的に高かった。

各群に組み入れられた日本人被験者数は少なかったことから，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率にばらつきがあり，45 mg 群で最大ではなかったが，日本人部分集団と全体集団の主要評価項目の結果はおおむね同様であると考えられた。

表 2.7.3-25. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI，ITT1A 集団，全体集団及び日本人部分集団）：M14-234 試験 Substudy 1

	Placebo n (%)	ABT-494 7.5 mg QD n (%)	ABT-494 15 mg QD n (%)	ABT-494 30 mg QD n (%)	ABT-494 45 mg QD n (%)
Overall					
Clinical remission per Adapted Mayo score at Week 8	(N=46)	(N=47)	(N=49)	(N=52)	(N=56)
Yes	0	4 (8.5)	7 (14.3)	7 (13.5)	12 (21.4)
No	46 (100)	43 (91.5)	42 (85.7)	45 (86.5)	44 (78.6)
Risk difference[A]		8.5	14.3	13.5	21.4
Adjusted risk difference[A,B]		8.4	13.5	13.8	21.1
P-value[B]		0.049*	0.010**	0.007**	<0.001***
95% confidence interval[B]		(0.0,16.8)	(3.3,23.8)	(3.8,23.9)	(8.6,33.6)
Japan Analysis Set					
Clinical remission per Adapted Mayo score at Week 8	(N=4)	(N=4)	(N=5)	(N=9)	(N=10)
Yes	0	1 (25.0)	1 (20.0)	0	2 (20.0)
No	4 (100)	3 (75.0)	4 (80.0)	9 (100)	8 (80.0)
Risk difference[A]		25.0	20.0	0	20.0
P-value[C]		0.285	0.343	NA	0.334
95% confidence interval[C]		(-17.4,67.4)	(-15.1,55.1)	NA	(-4.8,44.8)

Note: Clinical remission per Adapted Mayo score was defined as stool frequency subscore (SFS) <= 1, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
[A]: Risk difference = (ABT-494 - placebo).
[B]: Based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by previous biologic use, Baseline corticosteroid use and Baseline Adapted Mayo score (<= 7 and > 7).
[C]: P-value was calculated based on chi-square test.
[C]: 95% confidence intervals for risk difference were calculated based on normal approximation using PROC FREQ.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2 1.1 A，M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.2 1.1 A J

2.7.3.3.3.1.1.3 副次評価項目

M14-234 試験 SS 1 の ITT1A 集団での副次評価項目について，日本人部分集団の結果を表 2.7.3-26，全体集団の結果を表 2.7.3-6 に示す。

日本人部分集団では，副次評価項目で，プラセボ群と比較して多くのウパダシチニブ用量群で改善が認められた。

各群に組み入れられた日本人被験者数は少なかったことから，副次評価項目を達成した被験者の割合又は変化量にばらつきがあり，45 mg 群で最大ではなかった評価項目がいくつか認められたが，日本人部分集団と全体集団の副次評価項目の結果はおおむね同様であると考えられた。

表 2.7.3-26. 副次評価項目の結果（NRI 又は LOCF，ITT1A 集団，日本人部分集団）：M14-234 試験 Substudy 1

	Placebo n (%)	ABT-494 7.5 mg QD n (%)	ABT-494 15 mg QD n (%)	ABT-494 30 mg QD n (%)	ABT-494 45 mg QD n (%)
Endoscopic improvement (Endoscopic Subscore <= 1) at Week 8 (NRI)	(N=4)	(N=4)	(N=5)	(N=9)	(N=10)
Yes	0	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (11.1)	2 (20.0)
No	4 (100)	3 (75.0)	3 (60.0)	8 (88.9)	8 (80.0)
Risk difference[A]		25.0	40.0	11.1	20.0
P-value[B]		0.285	0.151	0.488	0.334
95% confidence interval[B]		(-17.4,67.4)	(-2.9,82.9)	(-9.4,31.6)	(-4.8,44.8)
Clinical remission per Full Mayo score at Week 8 (NRI)	(N=4)	(N=4)	(N=5)	(N=9)	(N=10)
Yes	0	1 (25.0)	1 (20.0)	0	2 (20.0)
No	4 (100)	3 (75.0)	4 (80.0)	9 (100)	8 (80.0)
Risk difference[A]		25.0	20.0	0	20.0
P-value[B]		0.285	0.343	NA	0.334
95% confidence interval[B]		(-17.4,67.4)	(-15.1,55.1)	NA	(-4.8,44.8)

Note: Clinical remission per Full Mayo score was defined as a Full Mayo score <= 2 with no subscore > 1.
[A]: Risk difference = (ABT-494 - placebo).
[B]: P-value was calculated based on chi-square test.
[B]: 95% confidence intervals for risk difference were calculated based on normal approximation using PROC FREQ.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

	Placebo n (%)	ABT-494 7.5 mg QD n (%)	ABT-494 15 mg QD n (%)	ABT-494 30 mg QD n (%)	ABT-494 45 mg QD n (%)
Clinical response per Adapted Mayo score at Week 8 (NRI)	(N=4)	(N=4)	(N=5)	(N=9)	(N=10)
Yes	0	1 (25.0)	3 (60.0)	4 (44.4)	8 (80.0)
No	4 (100)	3 (75.0)	2 (40.0)	5 (55.6)	2 (20.0)
Risk difference[A]		25.0	60.0	44.4	80.0
P-value[B]		0.285	0.058	0.109	0.006**
95% confidence interval[B]		(-17.4,67.4)	(17.1,100.0)	(12.0,76.9)	(55.2,100.0)
Clinical response per Partial Mayo score at Week 2 (NRI)	(N=4)	(N=4)	(N=5)	(N=9)	(N=10)
Yes	0	0	2 (40.0)	2 (22.2)	6 (60.0)
No	4 (100)	4 (100)	3 (60.0)	7 (77.8)	4 (40.0)
Risk difference[A]		0	40.0	22.2	60.0
P-value[B]		NA	0.151	0.305	0.040*
95% confidence interval[B]		NA	(-2.9,82.9)	(-4.9,49.4)	(29.6,90.4)

Note: Clinical response per Adapted Mayo score was defined as decrease from Baseline in the Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, plus a decrease in rectal bleeding subscore (RBS) >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Clinical response per Partial Mayo score was defined as decrease from Baseline in the Partial Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, plus a decrease in rectal bleeding subscore (RBS) >= 1 or an absolute RBS <= 1.
[A]: Risk difference = (ABT-494 - placebo).
[B]: P-value was calculated based on chi-square test.
[B]: 95% confidence intervals for risk difference were calculated based on normal approximation using PROC FREQ.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

	Placebo n (%)	ABT-494 7.5 mg QD n (%)	ABT-494 15 mg QD n (%)	ABT-494 30 mg QD n (%)	ABT-494 45 mg QD n (%)
Endoscopic remission (Endoscopic Subscore = 0) at Week 8 (NRI)	(N=4)	(N=4)	(N=5)	(N=9)	(N=10)
Yes	0	1 (25.0)	0	0	2 (20.0)
No	4 (100)	3 (75.0)	5 (100)	9 (100)	8 (80.0)
Risk difference[A]		25.0	0	0	20.0
P-value[B]		0.285	NA	NA	0.334
95% confidence interval[B]		(-17.4,67.4)	NA	NA	(-4.8,44.8)
Histologic improvement (Decrease from Baseline in Geboes Score) at Week 8 (NRI)	(N=4)	(N=4)	(N=5)	(N=9)	(N=10)
Yes	0	2 (50.0)	3 (60.0)	4 (44.4)	7 (70.0)
No	4 (100)	2 (50.0)	2 (40.0)	5 (55.6)	3 (30.0)
Risk difference[A]		50.0	60.0	44.4	70.0
P-value[B]		0.102	0.058	0.109	0.018*
95% confidence interval[B]		(1.0,99.0)	(17.1,100.0)	(12.0,76.9)	(41.6,98.4)

[A]: Risk difference = (ABT-494 - placebo).
[B]: P-value was calculated based on chi-square test.
[B]: 95% confidence intervals for risk difference were calculated based on normal approximation using PROC FREQ.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Visit Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline Mean	SD	Min	Median	Max	Between Group Comparison with Placebo LS Mean	95% CI	P-value@
Change from Baseline in Full Mayo Score to Week 8 (LOCF)											
Week 8											
Placebo	3	9.900	10.333	0.433	2.5027	-2.00	0.300	3.00			
ABT-494 7.5 mg QD	4	9.325	5.975	-3.350	3.1775	-8.00	-2.200	-1.00	-5.397	(-9.9179, -0.8759)	0.022*
ABT-494 15 mg QD	5	9.920	5.060	-4.860	3.9866	-8.70	-6.000	-0.30	-6.414	(-10.7064, -2.1213)	0.006**
ABT-494 30 mg QD	7	9.429	5.329	-4.100	3.3789	-8.70	-2.300	-0.30	-7.304	(-11.5023, -3.1048)	0.002**
ABT-494 45 mg QD	9	9.222	3.233	-5.989	2.3772	-8.70	-6.300	-1.00	-8.571	(-12.4724, -4.6702)	<0.001***

@ P-value for test of difference between each ABT-494 dose group and placebo for mean change from Baseline using analysis of covariance with treatment, randomization stratification factors (previous biologic use, Baseline corticosteroid use and Baseline Adapted Mayo score (<= 7 and > 7)) and Baseline value as covariate.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.2　2.1.1_A_J, Table 14.2　2.2.1_A_J, Table 14.2　2.3.1_A_J, Table 14.2　2.4.1_A_J, Table 14.2　2.5.1_A_J, Table 14.2　2.6.1_A_J, Table 14.2　2.7.1_A_J

132

2.7.3.3.3.1.2 第 III 相導入療法試験：M14-234 試験 Substudy 2

2.7.3.3.3.1.2.1 試験対象集団

被験者の内訳

M14-234 試験 SS 2 の Part 1 でランダム化した日本人被験者は 78 例（プラセボ群：23 例，45 mg 群：55 例）であり，ランダム化した全被験者 78 例に治験薬を投与した。また，Part 2 でウパダシチニブ 45 mg を投与した日本人被験者は，22 例（プラセボ/45 mg 群：15 例，45 mg/45 mg 群：7 例）であった（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.1　1.1_B）。

Part 1 の被験者で構成される ITT1 集団の日本人被験者（プラセボ群：23 例，45 mg 群：55 例）で治験薬の投与を中止した被験者の割合は，プラセボ群が 13.0%（3/23 例），45 mg 群が 7.3%（4/55 例）であった。最も多かった治験薬投与の主な中止理由は，プラセボ群及び 45 mg 群ともに有害事象（8.7%［2/23 例］及び 7.3%［4/55 例］）であった。

Part 2 の被験者で構成される ITT2 集団の日本人被験者（プラセボ/45 mg 群：15 例，45 mg/45 mg 群：7 例）で治験薬の投与を中止した被験者は，プラセボ/45 mg 群の 15 例中 1 例（6.7%）のみであり，当該被験者の治験薬投与の主な中止理由は同意撤回であった（M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.1　2.1_B_J）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

M14-234 試験 SS 2 の ITT1 集団の日本人部分集団での人口統計学的特性を M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.1　3.1_B_J，ベースラインの疾患特性を M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.1　4.1_B_J に示し，全体集団での結果を 2.7.3.2.2 項に示す。

M14-234 試験 SS 2 の ITT1 集団の日本人部分集団では，プラセボ群が男性 15 例（65.2%）及び女性 8 例（34.8%），45 mg 群が男性 34 例（61.8%）及び女性 21 例（38.2%）であった。年齢の平均値は，プラセボ群が 47.9 歳，45 mg 群が 44.3 歳であり，被験者の割合が最も高かった年齢のカテゴリーは，両群とも 40 歳以上 65 歳未満（プラセボ群：60.9%，45 mg 群：54.5%）であった。BMI の平均値は，プラセボ群が 23.2 kg/m^2，45 mg 群が 22.1 kg/m^2 であった。ベースライン時の UC の罹患期間の平均値は，プラセボ群が 10.263 年，45 mg 群が 8.886 年であり，Non-bio-IR の割合は，プラセボ群が 60.9%（14/23 例），45 mg 群が 58.2%（32/55 例）であった。ベースラインで各薬剤を使用していた被験者は，アミノサリチル酸製剤がプラセボ群で 87.0%（20/23 例），45 mg 群で 100%（55/55 例），副腎皮質ステロイドがプラセボ群で 43.5%（10/23 例），45 mg 群で 34.5%（19/55 例），免疫調節薬はプラセボ群及び 45 mg 群ともに認められなかった。ITT1 集団の日本人部分集団では，全体集団と比較して Non-bio-IR の割合（全体：48.0%，日本人：59.0%）及びベースラインでアミノサリチル酸製剤を使用していた被験者の割合（全体：68.3%，日本人：96.2%）が高かった。また，Bio-IR が前治療で使用した生物学的製剤の数は，全体集団では 1 剤超の割合が高かった（1 剤以下：34.1%，1 剤超：65.9%）のに対し，日本人部分集団では 1 剤以下の割合が高かった（1 剤以下：62.5%，1 剤超：37.5%）が，日本人部分集団と全体集団の被験者背景はおおむね同様であった。

2.7.3.3.3.1.2.2 主要評価項目

M14-234 試験 SS 2 の ITT1 集団での投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（全体集団及び日本人部分集団）を表 2.7.3-27 に示す。

日本人部分集団の投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群と比較して 45 mg 群の方が数値的に高かった。

日本人部分集団における主要評価項目の結果は全体集団と同様であり，一貫性が示された。

表 2.7.3-27. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C，ITT1 集団，全体集団及び日本人部分集団）：M14-234 試験 Substudy 2

Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
Overall								
Placebo	154	7 (4.8)	[1.3, 8.2]	1				
UPA 45 mg QD	319	83 (26.1)	[21.3, 31.0]	6	21.4	21.6	[15.8, 27.4]	<0.001***
Japan Analysis Set								
Placebo	23	2 (8.7)	[0.0, 20.2]	0				
UPA 45 mg QD	55	17 (30.9)	[18.7, 43.1]	0	22.2	-	[5.4, 39.0]	0.037*

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@(overall) Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
#,@(Japan) 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2 1.1 B, M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.2 1.1 B J

2.7.3.3.3.1.2.3 副次評価項目

M14-234 試験 SS 2 の ITT1 集団での順位付き副次評価項目について，日本人部分集団の結果を表 2.7.3-28，全体集団の結果を表 2.7.3-8 に示す。

日本人部分集団では，順位付き副次評価項目の全項目で，プラセボ群と比較して 45 mg 群で改善が認められた。

日本人部分集団における順位付き副次評価項目の結果は全体集団と同様であり，一貫性が示された。

表 2.7.3-28. 順位付き副次評価項目の結果（NRI-C 又は MMRM，ITT1 集団，日本人部分集団）：M14-234 試験 Substudy 2

Endpoint Treatment	N	----- Responder ----- n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
Endoscopic Improvement at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	23	2 (8.7)	[0.0, 20.2]	0			
UPA 45 mg QD	55	20 (36.4)	[23.7, 49.1]	0	27.7	[10.5, 44.8]	0.013*
Endoscopic Remission at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	23	0	[0.0, 0.0]	0			
UPA 45 mg QD	55	7 (12.7)	[3.9, 21.5]	0	12.7	[3.9, 21.5]	0.073

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
Endoscopic remission is defined as endoscopic subscore of 0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	[95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	[95% CI]#	P-value@
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	23	4 (17.4)	[1.9, 32.9]	0			
UPA 45 mg QD	55	42 (76.4)	[65.1, 87.6]	0	59.0	[39.8, 78.1]	<0.001***
Clinical Response per Partial Adapted Mayo Score at Week 2 (NRI-C)							
Placebo	23	5 (21.7)	[4.9, 38.6]	0			
UPA 45 mg QD	55	34 (61.8)	[49.0, 74.7]	0	40.1	[18.9, 61.3]	0.001**
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	23	2 (8.7)	[0.0, 20.2]	0			
UPA 45 mg QD	55	18 (32.7)	[20.3, 45.1]	0	24.0	[7.1, 41.0]	0.027*

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Partial Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore.
Clinical response per Partial Adapted Mayo score is defined as decrease in Partial Adapted Mayo score >= 1 point and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Histologic endoscopic mucosal improvement is defined as Endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score <= 3.1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	----- Responder ----- n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
No Bowel Urgency at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	23	5 (21.7)	[4.9, 38.6]	0			
UPA 45 mg QD	55	29 (52.7)	[39.5, 65.9]	0	31.0	[9.6, 52.4]	0.012*
No Abdominal Pain at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	23	7 (30.4)	[11.6, 49.2]	0			
UPA 45 mg QD	55	33 (60.0)	[47.1, 72.9]	0	29.6	[6.7, 52.4]	0.017*
Histologic Improvement at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	23	4 (17.4)	[1.9, 32.9]	0			
UPA 45 mg QD	55	33 (60.0)	[47.1, 72.9]	0	42.6	[22.4, 62.8]	<0.001***
Mucosal Healing at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	23	0	[0.0, 0.0]	0			
UPA 45 mg QD	55	6 (10.9)	[2.7, 19.1]	0	10.9	[2.7, 19.1]	0.099

Note: Histologic improvement is defined as decrease from Baseline in Geboes score.
Mucosal healing is defined as Endoscopic score of 0 and Geboes score < 2.0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	[95% CI]	SE	Between Group Difference Compared to Placebo LS Mean	[95% CI]	SE	P-value
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	19	145.9	160.7	13.4	[1.61, 25.12]	5.90				
UPA 45 mg QD	51	145.3	184.1	39.1	[31.53, 46.73]	3.81	25.8	[12.22, 39.30]	6.78	<0.001***
Change from Baseline in FACIT-F Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	19	37.8	40.2	2.3	[-1.19, 5.88]	1.78				
UPA 45 mg QD	51	36.5	42.5	5.4	[3.01, 7.73]	1.19	3.0	[-1.04, 7.09]	2.04	0.142

Note: All measurements from the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study will not be used in the analysis.
MMRM is the Mixed-Effect Model Repeat Measurement with Baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) in the model. An unstructured covariance matrix is used. If the model cannot converge, AR(1) or CS covariance matrix will be used. Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study drug. Subjects with only non-missing change from Baseline values are included in analysis.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.2 2.1.1 B J, Table 14.2 2.2.1 B J, Table 14.2 2.3.1 B J, Table 14.2 2.4.1 B J, Table 14.2 2.5.1 B J, Table 14.2 2.6.1 B J, Table 14.2 2.7.1 B J, Table 14.2 2.8.1 B J, Table 14.2 2.9.1 B J, Table 14.2 2.10.1 B J, Table 14.2 2.11.1 B J

M14-234 試験 SS 2 の ITT2 集団の日本人部分集団での投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率を表 2.7.3.6-20 に示し，全体集団での結果を表 2.7.3.6-8 に示す。

Part 1 でウパダシチニブ 45 mg を投与し，臨床的改善を達成しなかった日本人部分集団の被験者（45 mg/45 mg 群）では，Part 2 の投与 16 週時（Part 2 の延長治療期でウパダシチニブ 45 mg を更に 8 週間投与後）の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は 57.1%（4/7 例）であった。

日本人部分集団における本評価項目の結果は全体集団と同様であり，一貫性が示された。

2.7.3.3.3.1.3 第 III 相導入療法試験：M14-675 試験

2.7.3.3.3.1.3.1 試験対象集団

被験者の内訳

M14-675 試験の Part 1 でランダム化した日本人被験者は 81 例（プラセボ群：29 例，45 mg 群：52 例）であり，ランダム化した全被験者 81 例に治験薬を投与した。また，Part 2 でウパダシチニブ 45 mg を投与した日本人被験者は，27 例（プラセボ/45 mg 群：20 例，45 mg/45 mg 群：7 例）であった（M14-675 試験 CSR Table 14.1　1.1）。

Part 1 の被験者で構成される ITT1 集団の日本人被験者（プラセボ群：29 例，45 mg 群：52 例）で治験薬の投与を中止した被験者の割合は，プラセボ群が 6.9%（2/29 例），45 mg 群が 3.8%（2/52 例）であった。治験薬投与の主な中止理由は，プラセボ群が同意撤回及び有効性の欠如（各 3.4%［1/29 例］），45 mg 群が同意撤回（3.8%［2/52 例］）であった。

Part 2 の被験者で構成される ITT2 集団の日本人被験者（プラセボ/45 mg 群：20 例，45 mg/45 mg 群：7 例）で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（M14-675 試験 JSA Table 14.1　2.1 J）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

M14-675 試験の ITT1 集団の日本人部分集団での人口統計学的特性を M14-675 試験 JSA Table 14.1　3.1 J，ベースラインの疾患特性を M14-675 試験 JSA Table 14.1　4.1 J に示し，全体集団での結果を 2.7.3.2.3 項に示す。

M14-675 試験の ITT1 集団の日本人部分集団では，プラセボ群が男性 24 例（82.8%）及び女性 5 例（17.2%），45 mg 群が男性 38 例（73.1%）及び女性 14 例（26.9%）であった。年齢の平均値は，プラセボ群が 41.5 歳，45 mg 群が 47.4 歳であり，被験者の割合が最も高かった年齢のカテゴリーは，プラセボ群が 18 歳以上 40 歳未満と 40 歳以上 65 歳未満（各 48.3%），45 mg 群が 40 歳以上 65 歳未満（53.8%）であった。BMI の平均値は，プラセボ群が 23.2 kg/m^2，45 mg 群が 22.4 kg/m^2 であった。ベースライン時の UC の罹患期間の平均値は，プラセボ群が 7.328 年，45 mg 群が 6.433 年であり，Non-bio-IR の割合は，プラセボ群が 69.0%（20/29 例），45 mg 群が 67.3%（35/52 例）であった。ベースラインで各薬剤を使用していた被験者は，アミノサリチル酸製剤がプラセボ群で 93.1%（27/29 例），45 mg 群で 92.3%（48/52 例），副腎皮質ステロイドがプラセボ群で 20.7%（6/29 例），45 mg 群で 21.2%（11/52 例），免疫調節薬はプラセボ群及び

45 mg 群ともに認められなかった。ITT1 集団の日本人部分集団では，全体集団と比較して男性（全体：62.3%，日本人：76.5%），Non-bio-IR の割合（全体：49.3%，日本人：67.9%），ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用していなかった被験者の割合（全体：62.7%，日本人：79.0%）及びベースラインでアミノサリチル酸製剤を使用していた被験者の割合（全体：68.5%，日本人：92.6%）が高かったが，日本人部分集団と全体集団の被験者背景はおおむね同様であった。

2.7.3.3.3.1.3.2 主要評価項目

M14-675 試験の ITT1 集団での投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（全体集団及び日本人部分集団）を表 2.7.3-29 に示す。

日本人部分集団の投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群と比較して 45 mg 群の方が数値的に高かった。

日本人部分集団における主要評価項目の結果は全体集団と同様であり，一貫性が示された。

表 2.7.3-29. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C，ITT1 集団，全体集団及び日本人部分集団）：M14-675 試験

Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
Overall								
Placebo	174	7 (4.1)	[1.1, 7.1]	3				
UPA 45 mg QD	341	114 (33.5)	[28.5, 38.5]	1	29.4	29.0	[23.2, 34.7]	<0.001***
Japan Analysis Set								
Placebo	29	1 (3.4)	[0.0, 10.1]	0				
UPA 45 mg QD	52	16 (30.8)	[18.2, 43.3]	0	27.3	-	[13.1, 41.5]	0.004**

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@(overall) Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
#,@(Japan) 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-675 試験 CSR Table 14.2 1.1，M14-675 試験 JSA Table 14.2 1.1 J

2.7.3.3.3.1.3.3 副次評価項目

M14-675 試験の ITT1 集団での順位付き副次評価項目について，日本人部分集団の結果を表 2.7.3-30，全体集団の結果を表 2.7.3-11 に示す。

日本人部分集団では，順位付き副次評価項目の全項目で，プラセボ群と比較して 45 mg 群で改善が認められた。

日本人部分集団における順位付き副次評価項目の結果は全体集団と同様であり，一貫性が示された。

表 2.7.3-30. 順位付き副次評価項目の結果（NRI-C 又は MMRM，ITT1 集団，日本人部分集団）：M14-675 試験

Endpoint Treatment	N	----- Responder ----- n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
Endoscopic Improvement at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	29	2 (6.9)	[0.0, 16.1]	0			
UPA 45 mg QD	52	20 (38.5)	[25.2, 51.7]	0	31.6	[15.4, 47.7]	0.002**
Endoscopic Remission at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	29	0	[0.0, 0.0]	0			
UPA 45 mg QD	52	6 (11.5)	[2.9, 20.2]	0	11.5	[2.9, 20.2]	0.057

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
Endoscopic remission is defined as endoscopic subscore of 0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	----- Responder ----- n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	29	7 (24.1)	[8.6, 39.7]	0			
UPA 45 mg QD	52	41 (78.8)	[67.7, 89.9]	0	54.7	[35.6, 73.8]	<0.001***
Clinical Response per Partial Adapted Mayo Score at Week 2 (NRI-C)							
Placebo	29	7 (24.1)	[8.6, 39.7]	0			
UPA 45 mg QD	52	35 (67.3)	[54.6, 80.1]	0	43.2	[23.0, 63.3]	<0.001***
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	29	2 (6.9)	[0.0, 16.1]	0			
UPA 45 mg QD	52	19 (36.5)	[23.5, 49.6]	0	29.6	[13.6, 45.7]	0.004**

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Partial Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore.
Clinical response per Partial Adapted Mayo score is defined as decrease in Partial Adapted Mayo score >= 1 point and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Histologic endoscopic mucosal improvement is defined as Endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score <= 3.1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	----- Responder ----- n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
No Bowel Urgency at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	29	11 (37.9)	[20.3, 55.6]	0			
UPA 45 mg QD	52	34 (65.4)	[52.5, 78.3]	0	27.5	[5.6, 49.3]	0.017*
No Abdominal Pain at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	29	10 (34.5)	[17.2, 51.8]	0			
UPA 45 mg QD	52	34 (65.4)	[52.5, 78.3]	0	30.9	[9.3, 52.5]	0.007**
Histologic Improvement at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	29	8 (27.6)	[11.3, 43.9]	0			
UPA 45 mg QD	52	37 (71.2)	[58.8, 83.5]	0	43.6	[23.2, 64.0]	<0.001***
Mucosal Healing at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	29	0	[0.0, 0.0]	0			
UPA 45 mg QD	52	3 (5.8)	[0.0, 12.1]	0	5.8	[-0.6, 12.1]	0.187

Note: Histologic improvement is defined as decrease from Baseline in Geboes score.
Mucosal healing is defined as Endoscopic score of 0 and Geboes score < 2.0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	[95% CI]	SE	Between Group Difference Compared to Placebo LS Mean	[95% CI]	SE	P-value
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	26	148.5	161.5	10.8	[0.77, 20.76]	5.03				
UPA 45 mg QD	50	149.1	185.2	34.1	[26.50, 41.62]	3.80	23.3	[11.90, 34.69]	5.71	<0.001***
Change from Baseline in FACIT-F Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	26	38.3	39.5	0.9	[-1.35, 3.24]	1.15				
UPA 45 mg QD	50	38.3	43.3	4.9	[3.12, 6.60]	0.87	3.9	[1.36, 6.48]	1.28	0.003**

Note: All measurements from the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study will not be used in the analysis.
MMRM is the Mixed-Effect Model Repeat Measurement with Baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) in the model. An unstructured covariance matrix is used. If the model cannot converge, AR(1) or CS covariance matrix will be used.
Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study drug. Subjects with only non-missing change from Baseline values are included in analysis.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-675 試験 JSA Table 14.2　2.1.1_J, Table 14.2　2.2.1_J, Table 14.2　2.3.1_J, Table 14.2　2.4.1_J, Table 14.2　2.5.1_J, Table 14.2　2.6.1_J, Table 14.2　2.7.1_J, Table 14.2　2.8.1_J, Table 14.2　2.9.1_J, Table 14.2　2.10.1_J, Table 14.2　2.11.1_J

M14-675 試験の ITT2 集団の日本人部分集団での投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率を表 2.7.3.6-21 に示し，全体集団での結果を表 2.7.3.6-11 に示す。

Part 1 でウパダシチニブ 45 mg を投与し，臨床的改善を達成しなかった日本人部分集団の被験者（45 mg/45 mg 群）では，Part 2 の投与 16 週時（Part 2 の延長治療期でウパダシチニブ 45 mg を更に 8 週間投与後）の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は 71.4%（5/7 例）であった。

日本人部分集団における本評価項目の結果は全体集団と同様であり，一貫性が示された。

2.7.3.3.3.1.4 導入療法併合解析：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験

2.7.3.3.3.1.4.1 試験対象集団

被験者の内訳

PC IND 集団の日本人被験者は 159 例（プラセボ併合群：52 例，45 mg 併合群：107 例）であり，M14-234 試験 SS 2 Part 1 の 78 例（プラセボ群：23 例，45 mg 群：55 例）及び M14-675 試験 Part 1 の 81 例（プラセボ群：29 例，45 mg 群：52 例）で構成された。

EXT IND 集団（45 mg/45 mg 併合群）の日本人被験者は 14 例であり，M14-234 試験 SS 2 Part 2 及び M14-675 試験 Part 2 の 45 mg/45 mg 群の各 7 例で構成された。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

PC IND 集団の日本人部分集団の人口統計学的特性を J-ISE Table 1.1　1.1_J，ベースラインの疾患特性を J-ISE Table 1.1　2.1_J に示し，全体集団での結果を 2.7.3.3.1 項に示す。

PC IND 集団の日本人部分集団では，プラセボ併合群が男性 39 例（75.0%）及び女性 13 例（25.0%），45 mg 併合群が男性 72 例（67.3%）及び女性 35 例（32.7%）であった。年齢の平均値は，プラセボ併合群が 44.3 歳，45 mg 併合群が 45.8 歳であり，被験者の割合が最も高かった年齢のカテゴリーは，両群とも 40 歳以上 65 歳未満（プラセボ併合群：53.8%，45 mg 併合群：54.2%）であった。BMI の平均値は，プラセボ併合群が 23.2 kg/m^2，45 mg 併合群が 22.3 kg/m^2 であった。ベースライン時の UC の罹患期間の平均値は，プラセボ併合群が 8.626 年，45 mg 併合群が 7.694 年であり，Non-bio-IR の割合は，プラセボ併合群が 65.4%（34/52 例），45 mg 併合群が 62.6%（67/107 例）であった。ベースラインで各薬剤を使用していた被験者は，アミノサリチル酸製剤がプラセボ併合群で 90.4%（47/52 例），45 mg 併合群で 96.3%（103/107 例），副腎皮質ステロイドがプラセボ併合群で 30.8%（16/52 例），45 mg 併合群で 28.0%（30/107 例），免疫調節薬はプラセボ併合群及び 45 mg 併合群ともに認められなかった。PC IND 集団の日本人部分集団では，全体集団と比較して Non-bio-IR の割合（全体：48.7%，日本人：63.5%）及びベースラインでアミノサリチル酸製剤を使用していた被験者の割合（全体：68.4%，日本人：94.3%）が高かった。また，Bio-IR が前治療で使用した生物学的製剤の数は，全体集団では 1 剤超の割合が高かった（1 剤以下：36.1%，1 剤超：63.9%）のに対し，日本人部分集団では 1 剤以下の割合が高かった（1 剤以下：53.4%，1 剤超：46.6%）が，日本人部分集団と全体集団の被験者背景はおおむね同様であった。

2.7.3.3.3.1.4.2 主要評価項目

PC IND 集団の投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（全体集団及び日本人部分集団）を表 2.7.3-31 に示す。

日本人部分集団の投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が数値的に高かった。

日本人部分集団における主要評価項目の結果は全体集団と同様であり，一貫性が示された。

表 2.7.3-31. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C，PC IND 集団，全体集団及び日本人部分集団）

Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
Overall								
Placebo	328	15 (4.4)	[2.2, 6.7]	4				
UPA 45 mg QD	660	198 (29.9)	[26.4, 33.4]	7	25.5	25.5	[21.4, 29.6]	<0.001***
Japan Analysis Set								
Placebo	52	3 (5.8)	[0.0, 12.1]	0				
UPA 45 mg QD	107	33 (30.8)	[22.1, 39.6]	0	25.1	-	[14.3, 35.9]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@(overall) Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Study (M14-234 Substudy 2 or M14-675), Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
#,@(Japan) 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：ISE Table 1.2 1.1.1，J-ISE Table 1.2 1.1.1 J

2.7.3.3.3.1.4.3 副次評価項目

PC IND 集団の副次評価項目について，日本人部分集団の結果を表 2.7.3-32，全体集団の結果を 2.7.3.3.2.1 項に示す。

日本人部分集団では，副次評価項目（11 項目）の全項目で，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群で改善が認められた。

日本人部分集団における副次評価項目の結果は全体集団と同様であり，一貫性が示された。

表 2.7.3-32. 副次評価項目の結果（NRI-C 又は MMRM，PC IND 集団，日本人部分集団）

Endpoint / Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
Endoscopic Improvement at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	52	4 (7.7)	[0.4, 14.9]	0			
UPA 45 mg QD	107	40 (37.4)	[28.2, 46.6]	0	29.7	[18.0, 41.4]	<0.001***
Endoscopic Remission at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	52	0	[0.0, 0.0]	0			
UPA 45 mg QD	107	13 (12.1)	[6.0, 18.3]	0	12.1	[6.0, 18.3]	0.009**

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
Endoscopic remission is defined as endoscopic subscore of 0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

153

Endpoint Treatment	N	----- Responder ----- n (%)	[95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)	[95% CI]#	P-value@
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	52	11 (21.2)	[10.1, 32.3]	0			
UPA 45 mg QD	107	83 (77.6)	[69.7, 85.5]	0	56.4	[42.8, 70.0]	<0.001***
Clinical Response per Partial Adapted Mayo Score at Week 2 (NRI-C)							
Placebo	52	12 (23.1)	[11.6, 34.5]	0			
UPA 45 mg QD	107	69 (64.5)	[55.4, 73.6]	0	41.4	[26.8, 56.0]	<0.001***
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	52	4 (7.7)	[0.4, 14.9]	0			
UPA 45 mg QD	107	37 (34.6)	[25.6, 43.6]	0	26.9	[15.3, 38.4]	<0.001***

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Partial Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore.
Clinical response per Partial Adapted Mayo score is defined as decrease in Partial Adapted Mayo score >= 1 point and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
Histologic endoscopic mucosal improvement is defined as Endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score <= 3.1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

154

Endpoint Treatment	N	----- Responder ----- n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
No Bowel Urgency at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	52	16 (30.8)	[18.2, 43.3]	0			
UPA 45 mg QD	107	63 (58.9)	[49.6, 68.2]	0	28.1	[12.5, 43.7]	<0.001***
No Abdominal Pain at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	52	17 (32.7)	[19.9, 45.4]	0			
UPA 45 mg QD	107	67 (62.6)	[53.4, 71.8]	0	29.9	[14.2, 45.6]	<0.001***
Histologic Improvement at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	52	12 (23.1)	[11.6, 34.5]	0			
UPA 45 mg QD	107	70 (65.4)	[56.4, 74.4]	0	42.3	[27.8, 56.9]	<0.001***
Mucosal Healing at Week 8 (NRI-C)							
Placebo	52	0	[0.0, 0.0]	0			
UPA 45 mg QD	107	9 (8.4)	[3.2, 13.7]	0	8.4	[3.2, 13.7]	0.031*

Note: Histologic improvement is defined as decrease from Baseline in Geboes score.
Mucosal healing is defined as Endoscopic score of 0 and Geboes score < 2.0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

155

Endpoint / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	[95% CI]	SE	Between Group Difference Compared to Placebo LS Mean	[95% CI]	SE	P-value
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	45	147.4	161.2	12.2	[4.85, 19.53]	3.71				
UPA 45 mg QD	101	147.2	184.6	36.7	[31.54, 41.84]	2.61	24.5	[15.98, 33.03]	4.31	<0.001***
Change from Baseline in FACIT-F Score at Week 8 (MMRM)										
Placebo	45	38.1	39.8	1.6	[-0.42, 3.61]	1.02				
UPA 45 mg QD	101	37.4	42.9	5.2	[3.72, 6.58]	0.72	3.6	[1.24, 5.88]	1.17	0.003**

Note: All measurements from the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study will not be used in the analysis.
MMRM is the Mixed-Effect Model Repeat Measurement with study, Baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and strata (Baseline corticosteroid use (yes or no), Baseline Adapted Mayo score (<= 7 or > 7), bio-IR status (bio-IR or non-bio-IR)) in the model. An unstructured covariance matrix is used. If the model cannot converge, AR(1) or CS covariance matrix will be used.
Baseline is defined as the last non-missing observation before their first dose of study drug in the Induction Study.
Subjects with only non-missing change from Baseline values are included in analysis.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：J-ISE Table 1.2__1.2.1_J, Table 1.2__1.3.1_J, Table 1.2__1.4.1_J, Table 1.2__1.5.1_J, Table 1.2__1.6.1_J, Table 1.2__1.7.1_J, Table 1.2__1.8.1_J, Table 1.2__1.9.1_J, Table 1.2__1.10.1_J, Table 1.2__1.11.1_J, Table 1.2__1.12.1_J

156

EXT IND 集団の日本人部分集団での投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率を表 2.7.3.6-22 に示し，全体集団での結果を表 2.7.3-24 に示す。

EXT IND 集団（45 mg/45 mg 併合群）では，日本人部分集団の投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は 64.3%（9/14 例）であった。

日本人部分集団における本評価項目の結果は全体集団と同様であり，一貫性が示された。

2.7.3.3.3.1.5 第 III 相維持療法試験：M14-234 試験 Substudy 3

2.7.3.3.3.1.5.1 試験対象集団

被験者の内訳

M14-234 試験 SS 3 に組み入れた日本人被験者は 166 例（プラセボ群：56 例，7.5 mg 群：1 例，15 mg 群：52 例，30 mg 群：57 例）であり，組み入れた全被験者 166 例に治験薬を投与した。M14-234 試験 SS 3 で治験薬を投与した被験者のうち，データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）までに M14-234 試験 SS 3 での投与を完了した被験者は 72 例（プラセボ群：11 例，7.5 mg 群：0 例，15 mg 群：32 例，30 mg 群：29 例），投与を中止した被験者は 51 例（プラセボ群：35 例，7.5 mg 群：1 例，15 mg 群：6 例，30 mg 群：9 例），投与を継続中の被験者は 43 例（プラセボ群：10 例，7.5 mg 群：0 例，15 mg 群：14 例，30 mg 群：19 例）であった（M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.1　1.6 J）。

Cohort 1 の被験者で構成される ITTA 集団（定義の詳細は表 2.7.3-3 を参照）の日本人部分集団は，75 例（プラセボ群：23 例，15 mg 群：26 例，30 mg 群：26 例）であった。このうち，治験薬の投与を中止した被験者の割合は，プラセボ群が 69.6%（16/23 例），15 mg 群及び 30 mg 群がいずれも 15.4%（4/26 例）であった。最も多かった治験薬投与の主な中止理由は，プラセボ群では有効性の欠如（56.5%［13/23 例］），15 mg 群では有効性の欠如（7.7%［2/26 例］），30 mg 群では有害事象及び同意撤回（各 7.7%［2/26 例］）であった（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.1　1.1，M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.1　2.1.1 J）。

Cohort 3 の被験者で構成される ITTB 集団（定義の詳細は表 2.7.3-3 を参照）の日本人部分集団は，10 例（15 mg 群：1 例，30 mg 群：9 例）であった。このうち，治験薬の投与を中止した被験者の割合は，15 mg 群で 0%（0/1 例），30 mg 群で 22.2%（2/9 例）であった。30 mg 群の 2 例の治験薬投与の主な中止理由は，有害事象及び有効性の欠如（各 1 例［11.1%］）であった（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.1　1.2，M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.1　2.1.2 J）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団の日本人部分集団での人口統計学的特性を M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.1　3.1.1 J，ベースラインの疾患特性を M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.1　4.1 J に示す。また，ITTB 集団の日本人部分集団の人口統計学的特性を M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.1　3.1.2 J，ベースラインの疾患特性を M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.1　4.2 J に示す。全体集団での結果は 2.7.3.2.4 項に示す。

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団の日本人部分集団では，プラセボ群が男性 10 例（43.5%）及び女性 13 例（56.5%），15 mg 群が男性 19 例（73.1%）及び女性 7 例（26.9%），30 mg 群が男性 15 例（57.7%）及び女性 11 例（42.3%）であった。年齢の平均値は，プラセボ群が 46.5 歳，15 mg 群が 44.3 歳，30 mg 群が 43.9 歳であり，被験者の割合が最も高かった年齢のカテゴリーは，いずれの投与群でも 40 歳以上 65 歳未満（プラセボ群：43.5%，15 mg 群：61.5%，30 mg 群：50.0%）であった。BMI の平均値は，プラセボ群が 21.7 kg/m^2，15 mg 群が 23.0 kg/m^2，30 mg 群が 21.4 kg/m^2 であった。ベースライン時の UC の罹患期間の平均値は，プラセボ群が 10.075 年，15 mg 群が 6.842 年，30 mg 群が 8.208 年であり，Non-bio-IR の割合は，プラセボ群が 60.9%（14/23 例），15 mg 群が 65.4%（17/26 例），30 mg 群が 57.7%（15/26 例）であった。ベースラインで各薬剤を使用していた被験者は，アミノサリチル酸製剤がプラセボ群で 100%（23/23 例），15 mg 群で 88.5%（23/26 例），30 mg 群で 96.2%（25/26 例），副腎皮質ステロイドがプラセボ群で 47.8%（11/23 例），15 mg 群で 26.9%（7/26 例），30 mg 群で 23.1%（6/26 例）であり，免疫調節薬はいずれの投与群でも認められなかった。

ITTB 集団では，被験者の内訳以外の解析は，データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）までに本試験を完了していた被験者又は本試験を中止していた被験者を対象とした（詳細は 2.7.3.1.4.3 項を参照）。日本人部分集団でこれに該当した被験者は，4 例（15 mg 群：0 例，30 mg 群：4 例）であり，4 例とも男性であった。30 mg 群では，年齢の平均値は 45.0 歳（範囲：26–61 歳）であり，75.0%（3/4 例）が 40 歳以上 65 歳未満であった。BMI の平均値は 23.8 kg/m^2 であった。ベースライン時の UC の罹患期間の平均値は 7.558 年であり，Non-bio-IR の割合は 25.0%（1/4 例）であった。ベースラインで各薬剤を使用していた被験者は，アミノサリチル酸製剤が 75.0%（3/4 例），副腎皮質ステロイドが 50.0%（2/4 例）であり，免疫調節薬を使用していた被験者はいなかった。

ITTA 集団では，組み入れられた日本人被験者数は多くはなく，いくつかの項目で若干の相違が認められたが，日本人部分集団と全体集団の被験者背景はおおむね同様であった。

なお，ITTB 集団で評価された日本人被験者は，30 mg 群の 4 例のみと少なかったことから，全体集団との比較は行わなかった。

2.7.3.3.3.1.5.2 主要評価項目

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（全体集団及び日本人部分集団）を表 2.7.3-33 に示す。

ITTA 集団の日本人部分集団の投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群と比較して 15 mg 群及び 30 mg 群の方が数値的に高かった。

日本人部分集団における主要評価項目の結果は全体集団と同様であり，一貫性が示された。

表 2.7.3-33. 投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C，ITTA 集団，全体集団及び日本人部分集団）：M14-234 試験 Substudy 3

Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
Overall								
Placebo	149	18 (12.1)	[6.9, 17.4]	7				
UPA 15 mg QD	148	63 (42.3)	[34.3, 50.3]	4	30.2	30.7	[21.7, 39.8]	<0.001***
UPA 30 mg QD	154	80 (51.7)	[43.6, 59.8]	11	39.6	39.0	[29.7, 48.2]	<0.001***
Japan Analysis Set								
Placebo	23	4 (17.4)	[1.9, 32.9]	0				
UPA 15 mg QD	26	15 (57.7)	[38.7, 76.7]	0	40.3		[15.8, 64.8]	0.004**
UPA 30 mg QD	26	11 (42.3)	[23.3, 61.3]	0	24.9	-	[0.4, 49.4]	0.059

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@(overall) Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) for the comparison of two treatment groups. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. Within each stratum, 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
#,@(Japan) 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　1.2，M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.2　1.2_J

2.7.3.3.3.1.5.3 副次評価項目

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団での順位付き副次評価項目について，日本人部分集団の結果を表 2.7.3-34，全体集団の結果を表 2.7.3-14 に示す。

全体集団で多重性を調整した副次評価項目では，プラセボ群と比較して 15 mg 群及び 30 mg 群で改善が認められた。日本人部分集団においても，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg による治療にベネフィットがあり，全体集団との一貫性が示された。

表 2.7.3-34. 順位付き副次評価項目の結果（NRI-C 又は RTB-MI，ITTA 集団，日本人部分集団）：M14-234 試験 Substudy 3

Endpoint / Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
Endoscopic Improvement at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	23	4 (17.4)	[1.9, 32.9]	0			
UPA 15 mg QD	26	17 (65.4)	[47.1, 83.7]	0	48.0	[24.0, 72.0]	<0.001***
UPA 30 mg QD	26	14 (53.8)	[34.7, 73.0]	0	36.5	[11.8, 61.1]	0.008**
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Remission at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)							
Placebo	6	2 (33.3)	[0.0, 71.1]	0			
UPA 15 mg QD	10	7 (70.0)	[41.6, 98.4]	0	36.7	[-10.6, 83.9]	0.152
UPA 30 mg QD	8	5 (62.5)	[29.0, 96.0]	0	29.2	[-21.3, 79.6]	0.280
Clinical Remission per Adapted Mayo Score at Week 52 and Corticosteroid Free for >= 90 Days Immediately Preceding Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Remission at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)							
Placebo	6	2 (33.3)	[0.0, 71.1]	0			
UPA 15 mg QD	10	6 (60.0)	[29.6, 90.4]	0	26.7	[-21.8, 75.1]	0.302
UPA 30 mg QD	8	5 (62.5)	[29.0, 96.0]	0	29.2	[-21.3, 79.6]	0.280

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
Endoscopic Improvement at Week 52 among Subjects Who Achieved Endoscopic Improvement at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)							
Placebo	8	2 (25.0)	[0.0, 55.0]	0			
UPA 15 mg QD	12	10 (83.3)	[62.2, 100.0]	0	58.3	[21.7, 95.0]	0.009**
UPA 30 mg QD	10	7 (70.0)	[41.6, 98.4]	0	45.0	[3.7, 86.3]	0.058
Endoscopic Remission at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	23	1 (4.3)	[0.0, 12.7]	0			
UPA 15 mg QD	26	9 (34.6)	[16.3, 52.9]	0	30.3	[10.2, 50.4]	0.009**
UPA 30 mg QD	26	1 (3.8)	[0.0, 11.2]	0	-0.5	[-11.6, 10.6]	0.929
Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 52 among Subjects Who Achieved Clinical Response at the End of the Induction Treatment in the Induction Study (NRI-C)							
Placebo	22	4 (18.2)	[2.1, 34.3]	0			
UPA 15 mg QD	24	19 (79.2)	[62.9, 95.4]	0	61.0	[38.1, 83.9]	<0.001***
UPA 30 mg QD	23	18 (78.3)	[61.4, 95.1]	0	60.1	[36.8, 83.4]	<0.001***

Note: Endoscopic improvement is defined as endoscopic subscore of 0 or 1.
Endoscopic remission is defined as endoscopic subscore of 0.
Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint Treatment	N	Responder n (%)	 [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	 [95% CI]#	 P-value@
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	23	4 (17.4)	[1.9, 32.9]	0			
UPA 15 mg QD	26	12 (46.2)	[27.0, 65.3]	0	28.8	[4.1, 53.4]	0.032*
UPA 30 mg QD	26	14 (53.8)	[34.7, 73.0]	0	36.5	[11.8, 61.1]	0.008**
Mucosal Healing at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	23	1 (4.3)	[0.0, 12.7]	0			
UPA 15 mg QD	26	8 (30.8)	[13.0, 48.5]	0	26.4	[6.8, 46.0]	0.017*
UPA 30 mg QD	26	1 (3.8)	[0.0, 11.2]	0	-0.5	[-11.6, 10.6]	0.929
No Bowel Urgency at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	23	4 (17.4)	[1.9, 32.9]	0			
UPA 15 mg QD	26	19 (73.1)	[56.0, 90.1]	0	55.7	[32.6, 78.7]	<0.001***
UPA 30 mg QD	26	15 (57.7)	[38.7, 76.7]	0	40.3	[15.8, 64.8]	0.004**
No Abdominal Pain at Week 52 (NRI-C)							
Placebo	23	3 (13.0)	[0.0, 26.8]	0			
UPA 15 mg QD	26	14 (53.8)	[34.7, 73.0]	0	40.8	[17.2, 64.4]	0.003**
UPA 30 mg QD	26	17 (65.4)	[47.1, 83.7]	0	52.3	[29.5, 75.2]	<0.001***

Note: Histologic endoscopic mucosal improvement is defined as Endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score <= 3.1.
Mucosal healing is defined as Endoscopic score of 0 and Geboes score < 2.0.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ 95% CI for difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution and p-value is calculated using Chi-squared test. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Endpoint / Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline: LS Mean	[95% CI]	SE	Between Group Difference Compared to Placebo: LS Mean	[95% CI]	SE	P-value
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 52 (RTB-MI)										
Placebo	23	150.7	145.9	-1.8	[-16.78, 13.12]	7.59				
UPA 15 mg QD	26	145.7	182.0	34.5	[22.02, 46.98]	6.36	36.3	[17.25, 55.41]	9.70	<0.001***
UPA 30 mg QD	26	148.9	190.0	36.0	[23.37, 48.56]	6.42	37.8	[18.59, 57.00]	9.76	<0.001***
Change from Baseline in FACIT-F Score at Week 52 (RTB-MI)										
Placebo	23	37.8	37.9	0.4	[-3.48, 4.23]	1.96				
UPA 15 mg QD	26	36.7	40.0	4.3	[0.80, 7.73]	1.77	3.9	[-1.13, 8.91]	2.56	0.129
UPA 30 mg QD	26	37.4	41.2	2.3	[-1.13, 5.80]	1.77	2.0	[-2.95, 6.87]	2.50	0.434

Note: RTB-MI is multiple imputation incorporating return-to-baseline to handle visits after UC-related rescue medication use.
The LS mean, 95% CI and SE are the synthetic result based on ANCOVA with Baseline, Week 0, treatment, and strata (corticosteroid use at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no), Bio-IR status at Baseline (Bio-IR or Non-Bio-IR)) in the model from PROC MIANALYZE procedure.
Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose in Phase 2b Induction or Induction Studies. Subjects with only non-missing change from Baseline values are included in analysis.
ITT A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.2 2.1.1 J, Table 14.2 2.2.1 J, Table 14.2 2.3.1 J, Table 14.2 2.4.1 J, Table 14.2 2.5.1 J, Table 14.2 2.6.1 J, Table 14.2 2.7.1 J, Table 14.2 2.8.1 J, Table 14.2 2.9.1 J, Table 14.2 2.10.1 J, Table 14.2 2.11.1 J, Table 14.2 2.12.1 J

日本人部分集団の主要評価項目及び順位付き副次評価項目では，30 mg 群と比較して 15 mg 群で同程度又は 15 mg 群でより改善が認められた。これは，M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団に含まれた日本人被験者数は各群約 25 例であり，日本人部分集団での結果は，被験者数が限られていたことによる可能性が考えられた。

延長した導入療法で臨床的改善を達成した被験者集団

M14-234 試験 SS 3 の ITTB 集団での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（全体集団及び日本人部分集団）を表 2.7.3-35 に示す。

ITTB 集団の日本人部分集団での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，30 mg 群で 25.0%であった。15 mg 群では，解析対象の被験者が 0 例であった。

表 2.7.3-35. 投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C，ITTB 集団，全体集団及び日本人部分集団）：M14-234 試験 Substudy 3

Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n
Overall				
UPA 15 mg QD	21	4 (19.0)	[2.3, 35.8]	0
UPA 30 mg QD	24	8 (33.3)	[14.5, 52.2]	0
Japan Analysis Set				
UPA 15 mg QD	0	0		0
UPA 30 mg QD	4	1 (25.0)	[0.0, 67.4]	0

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　4.1.1，M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.2　4.1.1_J

ITTB 集団の日本人部分集団の 30 mg 群では，投与 52 週時の内視鏡的改善率は 25.0%（1/4 例），内視鏡的寛解率は 0%（0/4 例），組織学的－内視鏡的粘膜改善率は 25.0%（1/4 例），粘膜治癒率は 0%（0/4 例）であった。投与 52 週時に便意切迫感及び腹痛を報告しなかった被験者の割合は，50.0%（2/4 例）及び 25.0%（1/4 例）であった。投与 52 週時の IBDQ 合計スコア及び FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量（N＝3）は，19.0 及び 0.0 であった（M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.2 4.2.1 J，Table 14.2 4.6.1 J，Table 14.2 4.8.1 J，Table 14.2 4.9.1 J，Table 14.2 4.10.1 J，Table 14.2 4.11.1 J，Table 14.2 4.12.1 J 及び Table 14.2 4.13.1 J）。

導入療法試験の終了時（投与 16 週時）に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者では，50.0%（2/4 例）の被験者が投与 52 週時に臨床的改善を維持していた。導入療法試験の終了時（投与 16 週時）に内視鏡的改善を達成した被験者では，投与 52 週時に内視鏡的改善を維持していた被験者はいなかった（0%［0/1 例］）（M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.2 4.5.1 J 及び Table 14.2 4.7.1 J）。

導入療法試験の終了時（投与 16 週時）に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者のうち，投与 52 週時に臨床的寛解を維持していた被験者，並びに投与 52 週時に臨床的寛解を維持し，かつ副腎皮質ステロイドを投与 52 週時までに 90 日間以上離脱していた被験者については，対象被験者がいなかった（M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.2 4.3.1 J 及び Table 14.2 4.4.1 J）。

M14-234 試験 SS 3 の ITTB 集団の全体集団での副次評価項目の結果は表 2.7.3-17 に示す。

ITTB 集団の日本人部分集団で評価された被験者は，30 mg 群の 4 例であった。評価された被験者数が少なく，結論づけることは困難であったが，認められた有効性は，日本人部分集団と全体集団でおおむね同様であると考えられた。

2.7.3.3.3.1.6 第 III 相長期継続投与試験：M14-533 試験

2.7.3.3.3.1.6.1 試験対象集団

被験者の内訳

M14-533 試験でデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに組み入れた日本人被験者は，119 例（Cohort 1：59 例，Cohort 2：60 例）であり，組み入れた全被験者 119 例に治験薬を投与した。Cohort 1 では，組み入れた全被験者 59 例に投与 0 週時からウパダシチニブ 15 mg を投与した。このうち，データカットオフ日までに増量しなかった被験者（以下「15 mg 群」）は 41 例，30 mg へ増量した被験者（以下「15 mg/30 mg 群」）は 18 例であった。Cohort 2 の日本人被験者の内訳は，プラセボ 1 日 1 回群（以下「プラセボ群」）が 7 例，7.5 mg 1 日 1 回群（以下「7.5 mg 群」）が 0 例，15 mg 1 日 1 回群（以下「15 mg 群」）が 24 例，30 mg 1 日 1 回群（以下「30 mg 群」）が 29 例であった。

データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した日本人被験者の割合は，Cohort 1 では 15 mg 群が 7.3%（3/41 例），15 mg/30 mg 群が 22.2%（4/18 例）であり，Cohort 2 ではプラセボ

群が 28.6%（2/7 例），30 mg 群が 3.4%（1/29 例）で，15 mg 群では認められなかった。最も多かった治験薬投与の主な中止理由は，Cohort 1 では有害事象であり，Cohort 2 では有害事象，同意撤回及び「その他」が各 1 例であった（M14-533 試験 JSA Table 14.1　2.1.3_J）。

M14-533 試験のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに有効性の解析対象とした日本人被験者数は，ITTA 集団及び ITTB 集団で合計 76 例であった。Cohort 1 の被験者で構成される ITTA1 集団及び ITTB1 集団は 23 例及び 0 例であり，Cohort 2 の被験者で構成される ITTA2 集団及び ITTB2 集団は 51 例（プラセボ群：4 例，15 mg 群：20 例，30 mg 群：27 例）及び 2 例（15 mg 群：0 例，30 mg 群：2 例）であった（M14-533 試験 CSR Table 14.1　1.1）。

データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した日本人被験者の割合は，ITTA1 集団の 15 mg 群で 4.3%（1/23 例），ITTA2 集団のプラセボ群で 25.0%（1/4 例），15 mg 群で 0%（0/20 例），30 mg 群で 3.7%（1/27 例），ITTB2 集団の 30 mg 群で 0%（0/2 例）であった（M14-533 試験 JSA Table 14.1　2.1.1_J 及び Table 14.1　2.1.2_J）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

M14-533 試験の Cohort 2 の有効性解析対象集団（ITTA2 集団及び ITTB2 集団）での日本人部分集団の人口統計学的特性を M14-533 試験 JSA Table 14.1　3.2_J，ベースラインの疾患特性を M14-533 試験 JSA Table 14.1　4.2_J に示し，全体集団での結果を 2.7.3.5.1 項に示す。

M14-533 試験の ITTA2 集団の日本人部分集団では，プラセボ群が男性 2 例（50.0%）及び女性 2 例（50.0%），15 mg 群が男性 16 例（80.0%）及び女性 4 例（20.0%），30 mg 群が男性 18 例（66.7%）及び女性 9 例（33.3%）であった。年齢の平均値は，プラセボ群が 46.3 歳，15 mg 群が 45.8 歳，30 mg 群が 42.6 歳であり，被験者の割合が最も高かった年齢のカテゴリーは，いずれの投与群でも 40 歳以上 65 歳未満（プラセボ群：50.0%，15 mg 群：65.0%，30 mg 群：51.9%）であった。BMI の平均値は，プラセボ群が 25.1 kg/m^2，15 mg 群が 21.8 kg/m^2，30 mg 群が 23.1 kg/m^2 であった。ベースライン時の UC の罹患期間の平均値は，プラセボ群が 11.383 年，15 mg 群が 8.014 年，30 mg 群が 7.005 年であり，Non-bio-IR の割合は，プラセボ群が 75.0%（3/4 例），15 mg 群が 65.0%（13/20 例），30 mg 群が 59.3%（16/27 例）であった。ベースラインで各薬剤を使用していた被験者は，アミノサリチル酸製剤がプラセボ群で 100%（4/4 例），15 mg 群で 90.0%（18/20 例），30 mg 群で 92.6%（25/27 例），副腎皮質ステロイドがプラセボ群で 25.0%（1/4 例），15 mg 群で 30.0%（6/20 例），30 mg 群で 29.6%（8/27 例）であり，免疫調節薬はいずれの投与群でも認められなかった。

ITTB2 集団の日本人部分集団は 30 mg 群の 2 例のみであり，2 例とも男性であった。年齢の平均値は 53.0 歳であり，いずれも 40 歳以上 65 歳未満であった。BMI の平均値は 24.5 kg/m^2，ベースライン時の UC の罹患期間の平均値は 12.550 年であり，2 例とも Bio-IR であった。また，2 例とも，ベースラインでアミノサリチル酸製剤を使用していたが，副腎皮質ステロイド及び免疫調節薬は使用していなかった。

全般的に，M14-533 試験の ITTA2 集団に含まれた日本人被験者数は多くはなく，いくつかの項目で若干の相違が認められたが，全体集団と日本人部分集団で被験者背景はおおむね同様であった。ITTB2 集団では，日本人被験者数は 2 例と極端に少なかったことから，全体集団との比較は行わなかった。

2.7.3.3.3.1.6.2 有効性評価項目

M14-533 試験の ITTA2 集団の日本人部分集団では，投与 0 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群で 75.0%（3/4 例），15 mg 群で 75.0%（15/20 例），30 mg 群で 40.7%（11/27 例）であった。投与 48 週時では，15 mg 群で 100%（5/5 例），30 mg 群で 33.3%（2/6 例）であり，プラセボ群では投与 48 週時に到達した被験者はいなかった（M14-533 試験 JSA Table 14.2 1.1.2 J）。

M14-533 試験の ITTA2 集団の全体集団での Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，表 2.7.3-36 に示した。

M14-533 試験の ITTA2 集団の日本人部分集団では，投与 0 週時の内視鏡的改善率は，プラセボ群で 75.0%（3/4 例），15 mg 群で 75.0%（15/20 例），30 mg 群で 63.0%（17/27 例）であった。投与 48 週時では，15 mg 群で 100%（5/5 例），30 mg 群で 33.3%（2/6 例）であり，プラセボ群では投与 48 週時に到達した被験者はいなかった（M14-533 試験 JSA Table 14.2 1.10.2 J）。

M14-533 試験の ITTA2 集団の日本人部分集団では，データベース固定時点で投与 0 週時にウパダシチニブを 30 mg へ増量した被験者は 3 例であり，このうち投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者は 1 例（33.3%）であった（M14-533 試験 JSA Table 14.2 1.37 J）。

日本人部分集団における有効性の結果は全体集団とおおむね同様であり，一貫性が示された。

2.7.3.3.3.2 部分集団別の有効性解析

2.7.3.3.3.2.1 第 IIb 相導入療法用量探索試験：M14-234 試験 Substudy 1

M14-234 試験 SS 1 の ITT1A 集団での投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率の部分集団解析結果を M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2 4.1 A から Table 14.2 4.18 A に示す。

主要評価項目の結果は，ほとんどの部分集団で同様であった。事前に規定した部分集団のうち，非白人，ベースラインの Adapted Mayo スコアが 7 超及びベースラインの Full Mayo スコアが 9 超を除くすべての部分集団で，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率の投与群間差の 95%CI は 0 を含まず，プラセボ群と比較して 45 mg 群の方が高かった。

2.7.3.3.3.2.2 導入療法プラセボ対照併合解析：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験

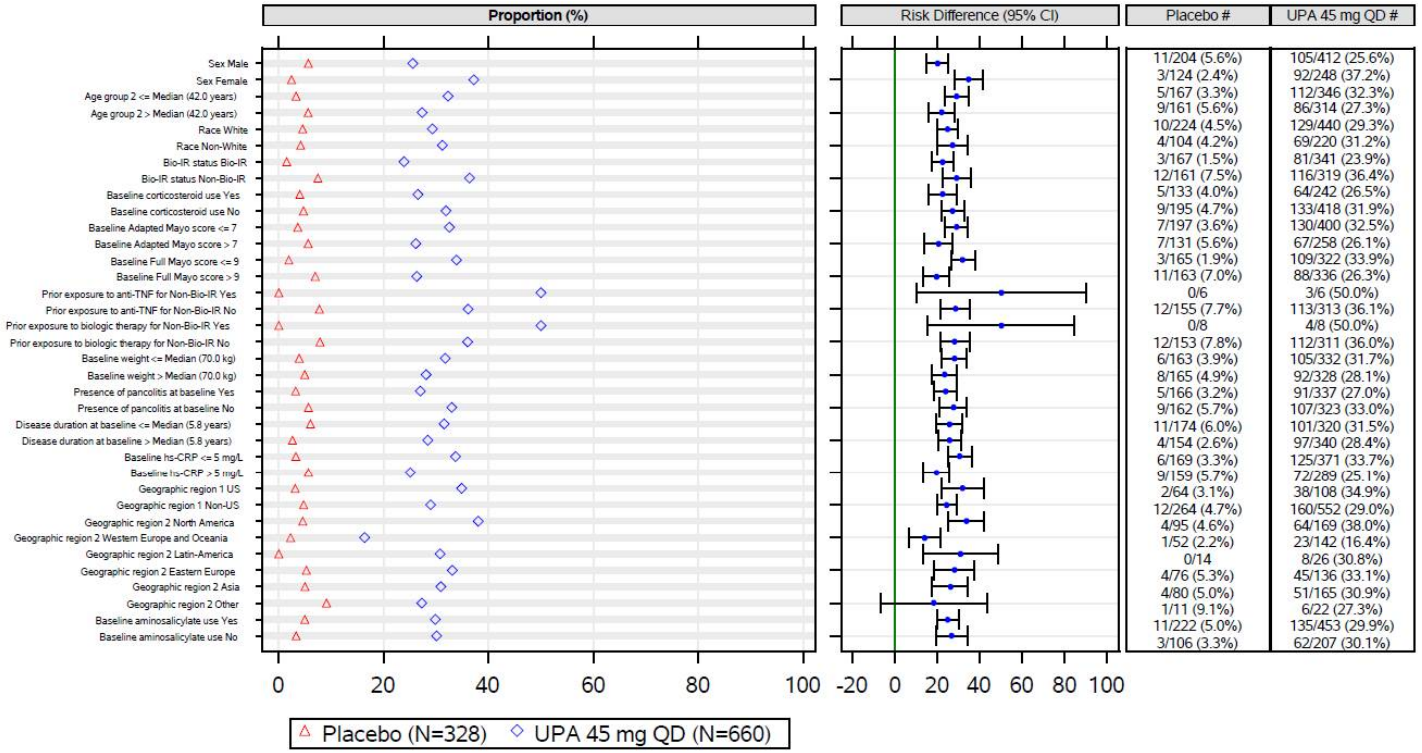
PC IND 集団での投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率の部分集団解析結果を図 2.7.3-10 に示す。

ウパダシチニブ 45 mg は，ベースラインの疾患の重症度（Adapted Mayo スコア［7 以下，7 超］，Full Mayo スコア［9 以下，9 超］，全大腸炎の有無），生物学的製剤による前治療への反応性，ベースラインでの副腎皮質ステロイド又はアミノサリチル酸製剤の使用，及び人口統計学的特性（地域，年齢，性別，人種及び体重）に関わらず，導入療法として有効であることが示された。

ウパダシチニブ 45 mg を投与した被験者では，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，Bio-IR で 23.9%，Non-bio-IR で 36.4%であった。これに対し，プラセボを投与した被験者では，Bio-IR で 1.5%，Non-bio-IR で 7.5%であった（ISE Table 1.2　4.4）。投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率，内視鏡的寛解率及び内視鏡的改善率でも同様の結果が認められ，ウパダシチニブ 45 mg の投与は，Bio-IR と Non-bio-IR で一貫して有効であることが示された（ISE Table 1.2　4.17，Table 1.2　4.18 及び Table 1.2　4.19）。

15 例以上の被験者を含む事前に規定した部分集団のうち，1 つ（地域 2 の「その他」の集団）を除くすべての部分集団で，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率の投与群間差の 95%CI は 0 を含まず，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が高かった。

図 2.7.3-10. 部分集団別の投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C，PC IND 集団）



Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
Placebo and UPA 45 mg QD represents n/N (xx.x%).

anti-TNF = anti-tumor necrosis factor; Bio-IR = biologic inadequate responders; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; Non-bio-IR = non-biologic-inadequate responders; QD = once daily; UPA = upadacitinib; UC = ulcerative colitis; US = United States

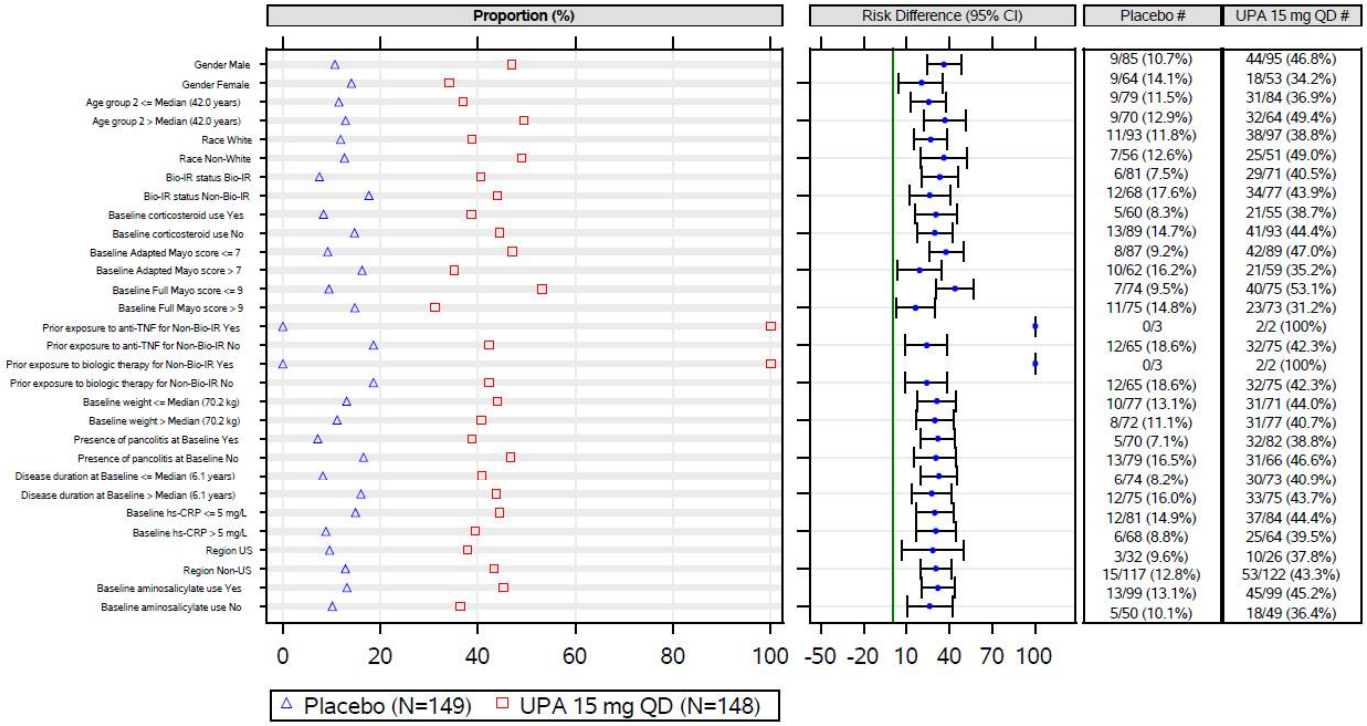
Cross reference：ISE Figure 1.2__4

2.7.3.3.3.2.3 第 III 相維持療法試験：M14-234 試験 Substudy 3

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率の部分集団解析結果を図 2.7.3-11（15 mg 群とプラセボ群の比較）及び図 2.7.3-12（30 mg 群とプラセボ群の比較）に示す。

被験者数が 5 例未満の場合を除くすべての部分集団で，投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率の投与群間差の 95%CI は 0 を含まず，プラセボ群と比較して 15 mg 群及び 30 mg 群の方が高かった。

図 2.7.3-11. 部分集団別の投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（15 mg 群とプラセボ群の比較）（NRI-C，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3

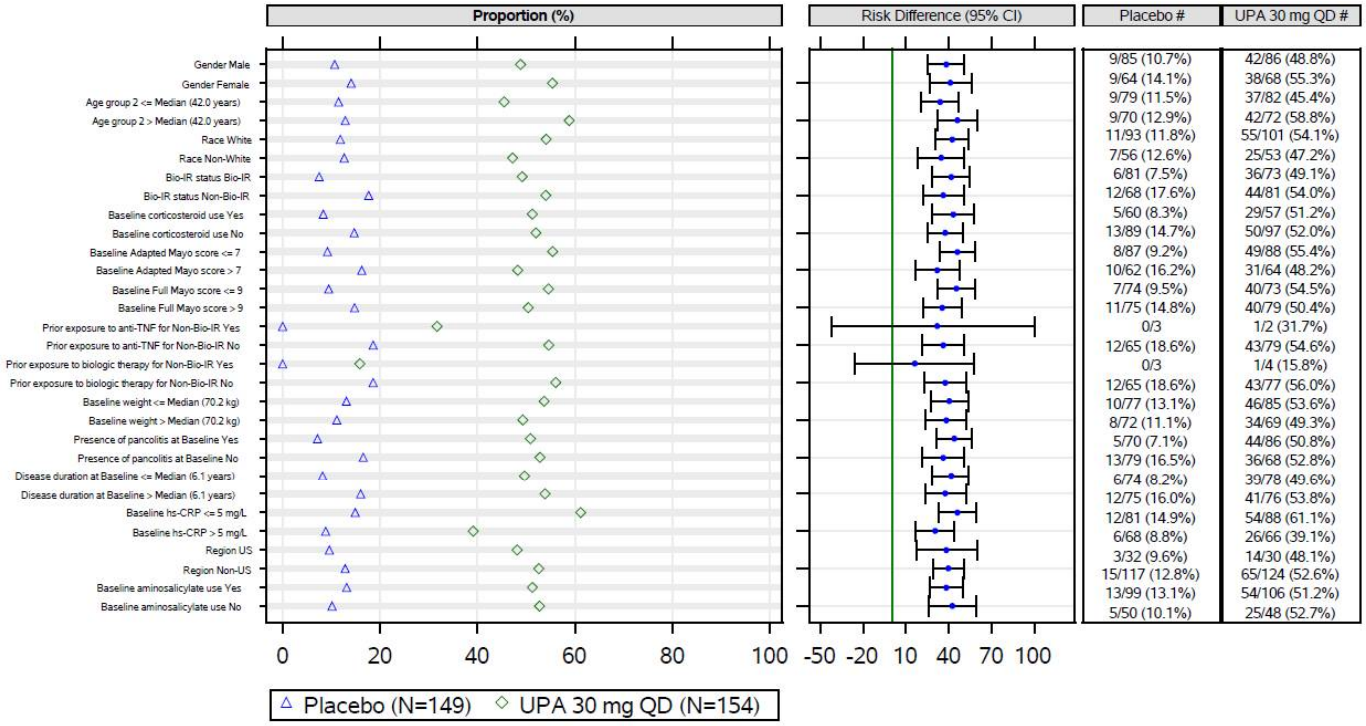


Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
Placebo and UPA 15 mg QD represents n/N (xx.x%).

anti-TNF = anti-tumor necrosis factor; Bio-IR = biologic inadequate responders; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; ITT = intent-to-treat; Non-bio-IR = non-biologic-inadequate responders; QD = once daily; UPA = upadacitinib; UC = ulcerative colitis; US = United States

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Figure 14.2__6.4

図 2.7.3-12. 部分集団別の投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（30 mg 群とプラセボ群の比較）（NRI-C，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3



Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
95% CI for response rate difference is calculated based on normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
Placebo and UPA 30 mg QD represents n/N (xx.x%).

anti-TNF = anti-tumor necrosis factor; Bio-IR = biologic inadequate responders; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; ITT = intent-to-treat; Non-bio-IR = non-biologic-inadequate responders; QD = once daily; UPA = upadacitinib; UC = ulcerative colitis; US = United States

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Figure 14.2__6.4

2.7.3.3.3.2.4 第 III 相長期継続投与試験：M14-533 試験

M14-533 試験の投与 48 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率についての部分集団解析結果を M14-533 試験 CSR Table 14.2　2.1.1 から Table 14.2　2.8.2 に示す。

各部分集団の被験者数が少なかったことから，部分集団間の評価はできなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 第 III 相試験の用量設定根拠

2.7.3.4.1.1 第 III 相導入療法試験の用量設定根拠

M14-234 試験 SS 1 の試験概要を 2.7.3.2.1 項に示す。

M14-234 試験 SS 1 の有効性主要評価項目（投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率）において，ウパダシチニブ各用量群とプラセボ群との間でおおむね良好な用量反応性が認められ，45 mg 群（21.4%）で最も高かった（プラセボ群：0%，$P < 0.001$）。

日本人部分集団では，各群に組み入れられた日本人被験者数は少なかったことから，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率にばらつきがあり，45 mg 群で最大ではなかったが，日本人部分集団と全体集団の主要評価項目の結果はおおむね同様であると考えられた。

有害事象，重篤な有害事象，高度の有害事象，投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ投与群間では同様であり，投与中止に至った有害事象の発現割合（45 mg 群：8.9%，プラセボ群：8.7%）を除き，プラセボ群の方が 45 mg 群よりも数値的に高かった。日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団と同様であり，新たな懸念は認められなかった。

第 IIb 相導入療法試験（M14-234 試験 SS 1）の結果から，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与による血漿中濃度は，評価項目，Bio-IR や Non-bio-IR の別を問わず，投与 8 週時において，治療効果は最大となり，臨床検査値への影響も他の疾患と同様であることが示された（2.7.2.3.3.2.1 項）。

以上より，第 III 相導入療法試験で検討する用量として，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与を選択した。

2.7.3.4.1.2 第 III 相維持療法試験の用量設定根拠

M14-234 試験 SS 3 での維持用量は，導入用量のウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与よりも低く設定されるべきであると考えられた。

クローン病を対象とした第 II 相試験（M13-740 試験）の有効性及び安全性データは，維持療法の用法及び用量として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与及び 30 mg 1 日 1 回投与の選択を支持するものであった。この試験では，ウパダシチニブ 6 mg 1 日 2 回投与（15 mg 1 日 1 回投与に相当）及び 12 mg 1 日 2 回投与（30 mg 1 日 1 回投与に相当）で用量依存的な臨床症状及び内視鏡症状の改善が投与 52 週時に認められ，新たな安全性に関する懸念は認められなかった。加え

て，関節リウマチを対象とした第 III 相国際共同試験において，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与及び 30 mg 1 日 1 回投与が評価された。

これらの結果は，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与及び 30 mg 1 日 1 回投与が UC での維持用量として適切であることを支持している。

以上より，第 III 相維持療法試験で検討する用量として，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与及び 30 mg 1 日 1 回投与を選択した。

2.7.3.4.2 推奨用法用量の設定根拠

第 III 相導入療法試験（M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験）

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の試験概要を 2.7.3.2.2 項及び 2.7.3.2.3 項に示す。

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の全体集団では，主要評価項目（投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率）及びすべての順位付き副次評価項目で，プラセボと比較してウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与で統計学的に有意な改善（すべて $P < 0.001$）が認められた。日本人部分集団の有効性についても，全体集団との一貫性が示された。これらの結果は，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与が導入用量として適切であることを支持している。

M14-234 試験 SS 2 の全体集団において，Part 1 でウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回の 8 週間投与で Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成しなかった被験者における，Part 2 の投与 16 週時（Part 2 の延長治療期でウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回を更に 8 週間投与後）の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は 50.8%であった。同様に，M14-675 試験の全体集団の投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は 45.5%であった。日本人部分集団の有効性は全体集団と同様であり，一貫性が示された（2.7.3.3.3.1.2 項及び 2.7.3.3.3.1.3 項）。

これより，投与 8 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者でも，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回を投与 16 週時まで延長投与することにより，ベネフィットが得られる可能性が示された。

第 III 相維持療法試験（M14-234 試験 Substudy 3）

M14-234 試験 SS 3 の試験概要を 2.7.3.2.4 項に示す。

全体集団の主要評価項目（投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率）及びすべての多重性を調整した副次評価項目において，プラセボ群と比較して 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（すべて $P < 0.001$）。日本人部分集団の有効性は全体集団と同様であり，一貫性が示された（2.7.3.3.3.1.5 項）。これらの結果は，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与及び 30 mg 1 日 1 回投与が維持用量として適切であることを支持している。

主要評価項目である臨床的寛解率について，ベースラインの疾患特性に基づき部分集団解析を実施した結果，ウパダシチニブ 30 mg の 15 mg に対するベネフィット増分は，UC の重症度が重症の被験者（Adapted Mayo スコアが 7 超又は Full Mayo スコアが 9 超）ではより大きく，中等症の被験者ではより小さかった。これらの結果は，疾患の負荷が低い一部の患者では，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与が適している可能性を示唆している。

まとめ

導入療法

日本人も含めた第 IIb 相導入療法試験の結果に基づき，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与を導入用量として選択した。第 III 相導入療法試験では，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率が，プラセボと比較してウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与で統計学的に有意に高かった。また，投与 8 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者に対して，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回を投与 16 週時まで延長することの有用性が示された。ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与に重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。

導入療法における日本人部分集団での有効性は，全体集団と同様であった。日本人部分集団の安全性も全体集団とおおむね同様であった。日本人部分集団における安全性プロファイルは，これまで他の疾患で認められているものと同様であり，重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。

維持療法

第 III 相維持療法試験では，投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率が，プラセボと比較してウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与及び 15 mg 1 日 1 回投与で統計学的に有意に高かった。また，疾患の負荷が低い一部の患者での，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与がより適切である可能性が示唆された。ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与及び 15 mg 1 日 1 回投与に重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。

維持療法における日本人部分集団での有効性は，全体集団と同様であった。日本人部分集団における安全性プロファイルは，これまで他の疾患で認められているものと同様であり，重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。

上記を総合的に勘案し，用法・用量（案）を設定した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

M14-533 試験では，M14-234 試験 SS 3 の維持療法期 52 週間の主要な有効性解析のためのデータベース固定と同時にデータカットオフし，本申請のための中間解析を実施した。M14-533 試験の有効性評価項目はすべて探索的であり，AO 解析に基づき記述的に要約した。

2.7.3.5.1 第 III 相長期継続投与試験：M14-533 試験

M14-533 試験は，以下の 2 つの Cohort で構成された（図 2.7.3-8）。

Cohort 1

Cohort 1 では，M14-234 試験 SS 1 の導入療法期終了時に効果不十分であった被験者，又は M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者を対象とした。被験者には，投与 0 週時からウパダシチニブ 15 mg を非盲検下で投与した。ウパダシチニブ 15 mg を投与していた被験者で，投与 2 週時又はそれ以降，治験担当医師により効果不十分と判断され，安全性の懸念がないことが確認された場合，ウパダシチニブ 30 mg に増量できることとした。

Cohort 1 には，旧版の治験実施計画書での組入れ要件に従い，実施医療機関で本改訂が実施される前に M14-234 試験 SS 3 の投与 44 週時に到達した被験者も含まれた。

Cohort 2

Cohort 2 では，M14-234 試験 SS 3 を投与 52 週時まで完了し，M14-533 試験の組入れ基準に合致した被験者を対象とした。

M14-234 試験 SS 3 を投与 52 週時まで完了し，臨床的寛解を達成した被験者は，M14-234 試験 SS 3 時に割り付けられた元々の用量（プラセボ，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg）を M14-533 試験の投与 0 週時から継続することとした。臨床的寛解を達成しなかった被験者は，M14-533 試験の投与 0 週時に盲検下で以下のとおりに投与した。

- 元々プラセボ又はウパダシチニブ 7.5 mg に割り付けられた被験者は，ウパダシチニブ 15 mg を投与した。
- 元々ウパダシチニブ 15 mg に割り付けられた被験者は，ウパダシチニブ 30 mg を投与した。
- 元々ウパダシチニブ 30 mg に割り付けられた被験者は，同用量を継続した。

なお，Cohort 2 の被験者は，M14-234 試験 SS 3 の盲検解除まで盲検性を維持することとした。

被験者の内訳，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

M14-533 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-13 に示す。

M14-533 試験でデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに組み入れた被験者は，913 例（Cohort 1：562 例，Cohort 2：351 例）であり，組み入れた全被験者 913 例に治験薬を投与した。Cohort 1 では，組み入れた全被験者 562 例に投与 0 週時からウパダシチニブ 15 mg を投与した。このうち，データカットオフ日までに増量しなかった被験者（15 mg 群）は 340 例，30 mg へ増量した被験者（15 mg/30 mg 群）は 222 例であった。Cohort 2 では，M14-234 試験 SS 3 時に割り付けられた元々の用量を投与 0 週時に継続投与した被験者（増量なし）は，プラセボ群が 36 例，7.5 mg 群が 1 例，15 mg 群が 87 例，30 mg 群が 139 例であった。また，投与 0 週時にウパダシチニブを 15 mg 及び 30 mg へ増量して投与した被験者は，49 例及び 39 例であった。したがって，Cohort 2 の 15 mg 群は合計 136 例，30 mg 群は合計 178 例であった（M14-533 試験 CSR Table 14.1　1.2）。

データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は，Cohort 1 では 15 mg 群が 19.4%（66/340 例），15 mg/30 mg 群が 30.2%（67/222 例）であり，Cohort 2 ではプラセボ群が 5.6%（2/36 例），7.5 mg 群が 0%（0/1 例），15 mg 群が 5.9%（8/136 例），30 mg 群が 6.7%（12/178 例）であった。Cohort 1 及び Cohort 2 では，最も多かった治験薬投与の主な中止理由は，「その他」であった（M14-533 試験 CSR Table 14.1　2.1.3）。

M14-533 試験では，データベース固定前に実施医療機関 1 施設（Investigator ID [redacted]）で重大な不遵守が認められたため，当該実施医療機関で組み入れられた被験者の有効性データを除外して解析を実施した。有効性の解析から除外された被験者は 5 例であった。

M14-533 試験のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに有効性の解析対象とした被験者数は，ITTA 集団及び ITTB 集団（定義の詳細は表 2.7.3-3 参照）で合計 514 例であった。Cohort 1 の被験者で構成される ITTA1 集団及び ITTB1 集団は 200 例及び 18 例であり，Cohort 2 の被験者で構成される ITTA2 集団及び ITTB2 集団は 267 例（プラセボ群：24 例，15 mg 群：96 例，30 mg 群：147 例）及び 29 例（15 mg 群：5 例，30 mg 群：24 例）であった（M14-533 試験 CSR Table 14.1　1.1）。

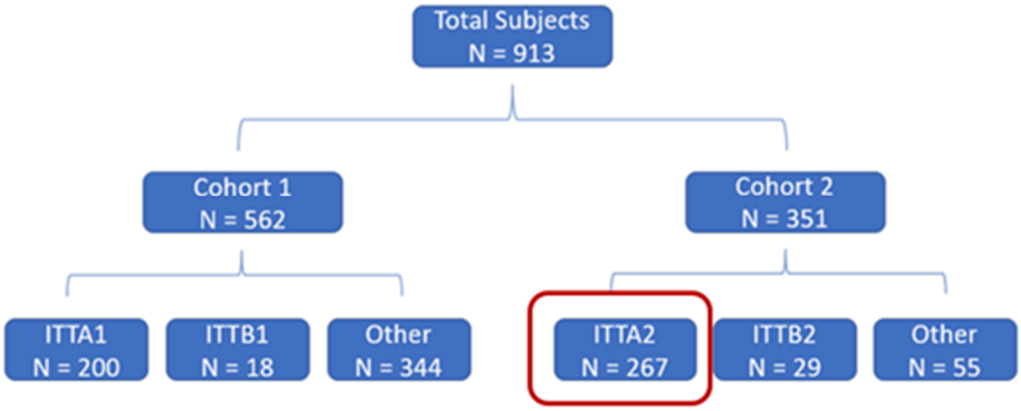
データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ITTA1 集団の 15 mg 群で 14.0%（28/200 例），ITTB1 集団の 15 mg 群で 27.8%（5/18 例）であり，ITTA2 集団のプラセボ群で 4.2%（1/24 例），15 mg 群で 6.3%（6/96 例），30 mg 群で 6.1%（9/147 例），ITTB2 集団の 15 mg 群で 0%（0/5 例），30 mg 群で 4.2%（1/24 例）であった（M14-533 試験 CSR Table 14.1　2.1.1 及び Table 14.1　2.1.2）。

ウパダシチニブを導入療法及び維持療法で継続して投与したときの長期有効性を裏付けるため，以下に示す M14-533 試験の有効性の結果では，治療効果が認められた状態で導入療法及び維持療法を完了した被験者で構成される ITTA2 集団（図 2.7.3-13 の赤枠）について評価した。データカットオフ日までに M14-533 試験の投与 48 週時より後の評価時点まで到達した被験者数は少なかったため，本項には，M14-533 試験の投与 48 週時までのデータのみを示すこととした。また，ITTB2 集団は被験者数が少なく，意味のある評価はできなかった。

Cohort 1 の被験者は，M14-234 試験 SS 1 の導入療法期終了時に効果不十分であった被験者，又は M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者であり，これらの被験者から得られたデータは，継続的な長期有効性データではないため，本項には示していない。

図 2.7.3-13 の「Other」に分類された被験者は，ITTA 集団及び ITTB 集団の定義に該当しなかった被験者であった。

図 2.7.3-13.　　被験者の内訳：M14-533 試験



ITT = intent-to-treat; SAP = statistical analysis plan

Note:　Subjects included in the “Other” group did not meet the definition of the ITTA or ITTB population as specified in the SAP.

M14-533 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（ITTA2 集団及び ITTB2 集団）を表 2.7.3.6-23 及び表 2.7.3.6-24 に示す。

M14-533 試験の ITTA2 集団及び ITTB2 集団では，17 歳以下の被験者は合計 2 例であり，ほとんどの被験者が 18 歳以上 65 歳未満であった。ベースラインの疾患特性は，ITTA2 集団及び ITTB2 集団の投与群間でおおむね均衡しており，中等症から重症の活動性 UC 患者の特徴を示すものであった。

疾患活動性及び症状，内視鏡的及び組織学的評価，炎症のバイオマーカー並びに QOL の評価では，ウパダシチニブによる改善効果の持続又は維持が認められた。

2.7.3.5.1.1　　疾患活動性及び症状

M14-533 試験の ITTA2 集団での投与 0 週時及び投与 48 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率を表 2.7.3-36，Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率を M14-533 試験 CSR Table 14.2　1.8.2 に示す。

ITTA2 集団のうち，M14-533 試験の投与 48 週時に到達した被験者では，Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率及び臨床的改善率はいずれも維持されていた。

表 2.7.3-36. 投与 0 週時及び投与 48 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（AO，ITTA2 集団）：M14-533 試験

Visit / Population / Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&
Week 0			
ITTA2			
Placebo	24	18 (75.0)	[57.7, 92.3]
UPA 15 mg QD	95	59 (62.1)	[52.3, 71.9]
UPA 30 mg QD	147	84 (57.1)	[49.1, 65.1]
Week 48			
ITTA2			
Placebo	2	2 (100)	[100.0, 100.0]
UPA 15 mg QD	14	10 (71.4)	[47.8, 95.1]
UPA 30 mg QD	29	21 (72.4)	[56.1, 88.7]

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score <= 2, with stool frequency subscore (SFS) <= 1 and not greater than Baseline, rectal bleeding subscore (RBS) of 0, and endoscopic subscore <= 1.
As observed (AO) analysis will not impute values for missing evaluations. Subjects who do not have an evaluation on a scheduled visit will be excluded from the AO analysis for that visit. AO will include all values collected in the study.
The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross reference：M14-533 試験 CSR Table 14.2__1.1.2

181

2.7.3.5.1.2 内視鏡的及び組織学的評価

M14-533 試験の ITTA2 集団では，投与群に関わらず，投与 0 週時に約 2/3 の被験者が内視鏡的改善を達成し，約 1/3 の被験者が内視鏡的寛解を達成していた。いずれの評価項目でも，M14-533 試験の投与 48 週時に到達した被験者数は限られていたが，内視鏡的改善率及び内視鏡的寛解率は維持されていた（M14-533 試験 CSR Table 14.2　1.10.2 及び Table 14.2　1.11.2）。

2.7.3.5.1.3 Cohort 2 でウパダシチニブを増量した被験者での Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解

ウパダシチニブの増量の影響を検討するため，M14-533 試験の投与 8 週時に内視鏡検査を含む評価を実施した。データベース固定時点では，M14-533 試験の投与 0 週時にウパダシチニブを 30 mg へ増量した被験者は合計 14 例であり，このうち，投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者は 5 例（35.7%）であった（M14-533 試験 CSR Table 14.2　1.37）。

参考文献

1. Geboes K, Riddell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut. 2000;47(3):404-9.
2. Bjarnason I. The use of fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2017;13(1):53-6.
3. Chandran V, Bhella S, Schentag C, et al. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2007;66(7):936-9.
4. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, et al. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. Gut. 2005;54(6):782-8.
5. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. Gastroenterology. 1994;106(2):287-96.

2.7.3.6 付録

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/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	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
M14-234 試験 Substudy 1 (5.3.5.1-1)/ 142 施設/ 日本を含む 28 ヵ国/ 8 週間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 登録完了/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 382 例/350 例	第 IIb 相， ランダム 化，二重盲 検，プラセ ボ対照	ウパダシチニブ 7.5 mg, 15 mg，30 mg, 45 mg, プラセボ いずれも 1 日 1 回経口投与	中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として，Adapted Mayo スコアによる寛解導入におけるウパダシチニブの用量反応，有効性及び安全性をプラセボと比較し，M14-234 試験 SS 2 を含む第 III 相試験で更に評価するウパダシチニブの導入用量を決定する。	<u>主要被験者</u> ウパダシチニブ 7.5 mg 群： 47 例/45 例 15 mg 群： 49 例/45 例 30 mg 群： 52 例/46 例 45 mg 群： 56 例/50 例 プラセボ群： 46 例/41 例 <u>追加被験者</u> ウパダシチニブ 30 mg 群： 65 例/62 例 45 mg 群： 67 例/63 例	<u>ITT1A 集団 (主要被験者)</u> ウパダシチニブ 群：121 例/83 例 41.0 歳 (18–75 歳) プラセボ群： 29 例/17 例 40.0 歳 (21–67 歳) <u>ITT1B 集団 (追加被験者)</u> ウパダシチニブ 群：81 例/51 例 41.0 歳 (19–75 歳)	18 歳以上 75 歳以下の男女，ベースラインの 90 日以上前に UC と診断され，スクリーニング期間中に全大腸内視鏡検査で診断が確認されると共に，現在の感染症，上皮異形成及び/又は悪性腫瘍が除外されており，Adapted Mayo スコアが 5–9，かつ内視鏡サブスコアが 2–3 (中央判定による評価) の活動性 UC を有し，副腎皮質ステロイド，免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容の患者	投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 (Adapted Mayo スコアが 2 以下で，SFS が 1 以下，RBS が 0，かつ内視鏡サブスコアが 1 以下)

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	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
M14-234 試験 Substudy 2 (5.3.5.1-1)/ 199 施設/ 日本を含む 39 ヵ国/ 最長 16 週間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 登録完了/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 474 例/462 例	第 III 相， ランダム 化，二重盲 検，プラセ ボ対照	Part 1 ウパダシチニブ 45 mg プラセボ Part 2 ウパダシチニブ 45 mg いずれも 1 日 1 回経口投与	主要目的： Bio-IR 又は Non-bio-IR の中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として，寛解導入 (Adapted Mayo スコアによる) におけるウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。 副次目的： 順位付き副次評価項目でウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回の有効性をプラセボと比較して評価する。	Part 1 ウパダシチニブ 45 mg 群： 319 例/307 例 プラセボ群： 155 例/136 例 Part 2 ウパダシチニブ 45 mg/45 mg 群： 59 例/48 例 プラセボ/ウパダシチニブ 45 mg 群： 85 例/75 例	ITT1 集団 (Part 1) 295 例/178 例 43.0 歳 (18–76 歳)	16 歳以上 75 歳以下の男女，ベースラインの 90 日以上前に UC と診断され，スクリーニング期間中に全大腸内視鏡検査で診断が確認されると共に，現在の感染症，上皮異形成及び/又は悪性腫瘍が除外されており，Adapted Mayo スコアが 5–9，かつ内視鏡サブスコアが 2–3 (中央判定による評価) の活動性 UC を有し，経口アミノサリチル酸製剤，副腎皮質ステロイド，免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容の患者	投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 (Adapted Mayo スコアが 2 以下で，SFS が 1 以下かつベースラインを超えない，RBS が 0，かつ内視鏡サブスコアが 1 以下)

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	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
M14-675 試験 (5.3.5.1-2)/ 204 施設/ 日本を含む 40 ヵ国/ 最長 16 週間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 登録完了/ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 522 例/462 例	第 III 相， ランダム 化，二重盲 検，プラセ ボ対照	Part 1 ウパダシチニブ 45 mg プラセボ Part 2 ウパダシチニブ 45 mg いずれも 1 日 1 回経口投与	主要目的： Bio-IR 又は Non-bio-IR の中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として，寛解導入 (Adapted Mayo スコアによる) におけるウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。 副次目的： 順位付き副次評価項目でウパダシチニブ 45mg 1 日 1 回の有効性をプラセボと比較して評価する。	Part 1 ウパダシチニブ 45 mg 群： 345 例/333 例 プラセボ群： 177 例/164 例 Part 2 ウパダシチニブ 45 mg/45 mg 群： 68 例/64 例 プラセボ/ウパダシチニブ 45 mg 群： 116 例/111 例	ITT1 集団 (Part 1) 321 例/194 例 40.0 歳 (17–75 歳)	16 歳以上 75 歳以下の男女，ベースラインの 90 日以上前に UC と診断され，スクリーニング期間中に全大腸内視鏡検査で診断が確認されると共に，現在の感染症，上皮異形成及び/又は悪性腫瘍が除外されており，Adapted Mayo スコアが 5–9，かつ内視鏡サブスコアが 2–3 (中央判定による評価) の活動性 UC を有し，経口アミノサリチル酸製剤，副腎皮質ステロイド，免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容の患者	投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 (Adapted Mayo スコアが 2 以下で，SFS が 1 以下かつベースラインを超えない，RBS が 0，かつ内視鏡サブスコアが 1 以下)

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	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
M14-234 試験 Substudy 3 (5.3.5.1-3)/ 302 施設/ 日本を含む 43 ヵ国/ 最長 52 週間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 登録完了/ 試験継続中 (52 週時主要解析データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)/ 1046 例/約 750 例	第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照	Cohort 1 ウパダシチニブ 15 mg，30 mg プラセボ Cohort 2 プラセボ Cohort 3 ウパダシチニブ 15 mg，30 mg Cohort 4 ウパダシチニブ 7.5 mg いずれも 1 日 1 回経口投与	主要目的：M14-234 試験 SS 1，SS 2 又は M14-675 試験での導入療法により臨床的改善 (Adapted Mayo スコアによる) を達成した中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として，寛解維持 (Adapted Mayo スコア) におけるウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。 副次目的：順位付き副次評価項目でウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回及び 15 mg 1 日 1 回の有効性をプラセボと比較して評価する。	Cohort 1 ウパダシチニブ 15 mg 群： 289 例/144 例 30 mg 群： 276 例/155 例 プラセボ群： 282 例/71 例 Cohort 2 プラセボ群： 104 例/35 例 Cohort 3 ウパダシチニブ 15 mg 群： 35 例/13 例 30 mg 群： 40 例/16 例 Cohort 4 ウパダシチニブ 7.5 mg 群： 20 例/11 例	ITTA 集団 266 例/185 例 41.0 歳 (17–76 歳) ITTB 集団 29 例/16 例 46.0 歳 (21–71 歳) ITTC 集団 89 例/64 例 42.0 歳 (19–74 歳) ITTE 集団 64 例/42 例 48.0 歳 (19–75 歳)	M14-234 試験 SS 2 と同様	投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 (Adapted Mayo スコアが 2 以下で，SFS が 1 以下かつベースラインを超えない，RBS が 0，かつ内視鏡サブスコアが 1 以下)

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	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
M14-533 試験 (5.3.5.2-1)/ 280 施設/ 日本を含む 42 ヵ国/ 最長 288 週間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ 登録完了/ 試験継続中 (申請時データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）/ 913 例/950 例	第 III 相, 非盲検，長期継続投与	Cohort 1 ウパダシチニブ 15 mg，30 mg Cohort 2 ウパダシチニブ 7.5 mg, 15 mg，30 mg プラセボ いずれも 1 日 1 回経口投与	M14-234 試験 SS 1 の導入療法期終了時に効果不十分であった被験者，M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者，又は M14-234 試験 SS 3 を投与 52 週時まで完了した被験者を対象として，ウパダシチニブの長期安全性及び有効性を評価する。	Cohort 1 ウパダシチニブ 15 mg 群： 340 例/0 例 15 mg/30 mg 群： 222 例/0 例 Cohort 2 プラセボ群： 36 例/0 例 ウパダシチニブ 7.5 mg 群： 1 例/0 例 15 mg 群 (増量なし)： 87 例/0 例 30 mg 群 (増量なし)： 139 例/0 例	Cohort 1 ITTA1 集団： 119 例/81 例 37.0 歳 (17–76 歳) ITTB1 集団： 13 例/5 例 42.5 歳 (21–69 歳) Cohort 2 ITTA2 集団 プラセボ群： 13 例/11 例 40.0 歳 (17–75 歳) ウパダシチニブ 15 mg 群： 63 例/33 例 46.0 歳 (20–72 歳)	Cohort 1 M14-234 試験 SS 1 の導入療法期終了時 (投与 8 週時) に効果不十分であった，又は M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者 Cohort 2 M14-234 試験 SS 3 を投与 52 週時まで完了した被験者	設定なし

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	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
					15 mg 群 (増量あり)： 49 例/0 例 30 mg 群 (増量あり)： 39 例/0 例	30 mg 群： 89 例/58 例 40.0 歳 (17–76 歳) ITTB2 集団 ウパダシチニブ 15 mg 群： 1 例/4 例 44.0 歳 (26–51 歳) 30 mg 群： 15 例/9 例 48.5 歳 (21–71 歳)		

Bio-IR = 生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容であった被験者/患者，ITT = intent-to-treat，Non-bio-IR = 従来の治療に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者/患者，RBS = 直腸出血サブスコア，SFS = 排便回数サブスコア，SS = Substudy，UC = 潰瘍性大腸炎

いずれの試験も，CSR データカットオフ時点での最新の治験実施計画書に基づき記載した。

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.1 1.1 A，Table 14.1 2.1 A，Table 14.1 2.2 A，Table 14.1 2.3 A，Table 14.1 2.4 A，Table 14.1 1.1 B，Table 14.1 3.1 B，M14-675 試験 CSR Table 14.1 1.1，Table 14.1 3.1，M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.1 1.6，Table 14.1 3.1.1，Table 14.1 3.1.2，Table 14.1 3.1.3，Table 14.1 3.1.4，M14-533 試験 CSR Table 14.1 1.2，Table 14.1 3.1，Table 14.1 3.2

表 2.7.3.6-2.

[redacted]20[redacted] 08:53 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-234 SUBSTUDY 1
R&D/20/1294 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.1 2.1 A

Demographic Characteristics - Categorical Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable	Placebo (N=46) n (%)	ABT-494 7.5 mg QD (N=47) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=49) n (%)	ABT-494 30 mg QD (N=52) n (%)	ABT-494 45 mg QD (N=56) n (%)	ABT-494 Total (N=204) n (%)	P-value@
Sex							
Female	17 (37.0)	24 (51.1)	19 (38.8)	21 (40.4)	19 (33.9)	83 (40.7)	0.483
Male	29 (63.0)	23 (48.9)	30 (61.2)	31 (59.6)	37 (66.1)	121 (59.3)	
Race							
White	37 (80.4)	36 (76.6)	38 (77.6)	37 (71.2)	38 (67.9)	149 (73.0)	0.733
Black or African American	0	3 (6.4)	1 (2.0)	2 (3.8)	1 (1.8)	7 (3.4)	
Asian	8 (17.4)	7 (14.9)	10 (20.4)	11 (21.2)	16 (28.6)	44 (21.6)	
American Indian or Alaska Native	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (0.5)	
Multiple	1 (2.2)	1 (2.1)	0	1 (1.9)	1 (1.8)	3 (1.5)	
Ethnicity							
Hispanic or Latino	2 (4.3)	0	2 (4.1)	5 (9.6)	3 (5.4)	10 (4.9)	0.268
Not Hispanic or Latino	44 (95.7)	47 (100)	47 (95.9)	47 (90.4)	53 (94.6)	194 (95.1)	

Note: Percentages calculated on non-missing values.
@ P-value for differences between the treatment groups from chi-square test (or Fisher's exact test if >= 20% of the cells have expected cell count <5). For race subgroup, chi-square test was used.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-3.

TABLE 14.1 2.2 A

Demographic Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
Age (years)							
Placebo	46	42.3	13.29	40.0	21	67	0.263
ABT-494 7.5 mg QD	47	41.7	14.58	41.0	18	75	
ABT-494 15 mg QD	49	46.0	13.58	47.0	22	71	
ABT-494 30 mg QD	52	42.0	14.89	42.0	20	72	
ABT-494 45 mg QD	56	39.8	14.20	37.0	19	74	
ABT-494 total	204	42.3	14.40	41.0	18	75	
Body weight (kg)							
Placebo	46	74.3	17.63	74.3	34.8	127.5	0.794
ABT-494 7.5 mg QD	47	74.3	22.13	72.4	43.5	140.3	
ABT-494 15 mg QD	49	75.2	18.21	73.7	42.3	120.7	
ABT-494 30 mg QD	52	73.5	17.39	71.5	43.1	125.3	
ABT-494 45 mg QD	56	70.8	18.29	66.2	42.4	140.6	
ABT-494 total	204	73.3	18.94	70.0	42.3	140.6	
Body weight - female (kg)							
Placebo	17	67.4	23.43	58.8	34.8	127.5	0.832
ABT-494 7.5 mg QD	24	64.6	17.79	59.6	43.5	106.0	
ABT-494 15 mg QD	19	71.1	18.77	67.8	45.9	120.7	
ABT-494 30 mg QD	21	65.9	14.81	66.0	43.1	112.6	
ABT-494 45 mg QD	19	66.5	17.87	63.4	42.4	105.0	
ABT-494 total	83	66.9	17.20	64.3	42.4	120.7	
Body weight - male (kg)							
Placebo	29	78.3	11.86	80.9	50.8	98.2	0.197
ABT-494 7.5 mg QD	23	84.5	21.93	77.9	61.4	140.3	
ABT-494 15 mg QD	30	77.7	17.69	75.0	42.3	120.5	
ABT-494 30 mg QD	31	78.6	17.37	78.0	49.4	125.3	
ABT-494 45 mg QD	37	73.1	18.34	69.5	47.3	140.6	
ABT-494 total	121	77.8	18.86	74.1	42.3	140.6	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 2.2 A

Demographic Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
Height (cm)							
Placebo	46	172.1	8.84	173.1	151.1	196.0	0.915
ABT-494 7.5 mg QD	47	171.4	9.33	172.0	150.5	193.0	
ABT-494 15 mg QD	47	170.5	8.74	168.8	149.9	189.0	
ABT-494 30 mg QD	52	171.8	10.61	173.6	152.4	192.0	
ABT-494 45 mg QD	54	170.8	10.50	171.8	147.0	196.0	
ABT-494 total	200	171.1	9.81	171.0	147.0	196.0	
Height - female (cm)							
Placebo	17	166.8	9.50	167.6	151.1	182.9	0.051
ABT-494 7.5 mg QD	24	165.4	6.55	164.0	150.5	183.0	
ABT-494 15 mg QD	19	165.1	4.08	166.5	156.7	172.0	
ABT-494 30 mg QD	21	162.3	6.72	162.0	152.4	179.0	
ABT-494 45 mg QD	19	160.8	6.41	160.0	147.0	171.5	
ABT-494 total	83	163.5	6.28	163.0	147.0	183.0	
Height - male (cm)							
Placebo	29	175.2	6.84	175.0	164.0	196.0	0.267
ABT-494 7.5 mg QD	23	177.7	7.52	176.4	157.5	193.0	
ABT-494 15 mg QD	28	174.1	9.25	173.1	149.9	189.0	
ABT-494 30 mg QD	31	178.2	7.47	179.0	161.6	192.0	
ABT-494 45 mg QD	35	176.2	8.06	175.3	160.6	196.0	
ABT-494 total	117	176.5	8.16	176.4	149.9	196.0	
Body Mass Index (kg/m^2)							
Placebo	46	25.0	5.54	24.2	15.2	43.1	0.706
ABT-494 7.5 mg QD	47	25.1	6.28	23.8	16.6	45.8	
ABT-494 15 mg QD	47	25.9	6.14	24.3	15.5	41.7	
ABT-494 30 mg QD	52	24.8	5.06	23.7	17.3	39.5	
ABT-494 45 mg QD	54	24.2	5.85	22.8	15.7	43.6	
ABT-494 total	200	24.9	5.82	23.5	15.5	45.8	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-4.

TABLE 14.1 3.1 A

Baseline Characteristics - Categorical Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable	Placebo (N=46) n (%)	ABT-494 7.5 mg QD (N=47) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=49) n (%)	ABT-494 30 mg QD (N=52) n (%)	ABT-494 45 mg QD (N=56) n (%)	ABT-494 Total (N=204) n (%)	P-value@
Baseline corticosteroid use							
Yes	26 (56.5)	24 (51.1)	27 (55.1)	25 (48.1)	29 (51.8)	105 (51.5)	0.926
No	20 (43.5)	23 (48.9)	22 (44.9)	27 (51.9)	27 (48.2)	99 (48.5)	
Baseline immunosuppressant use							
Yes	1 (2.2)	2 (4.3)	2 (4.1)	2 (3.8)	3 (5.4)	9 (4.4)	0.988
No	45 (97.8)	45 (95.7)	47 (95.9)	50 (96.2)	53 (94.6)	195 (95.6)	
Baseline aminosalicylates use							
Yes	26 (56.5)	27 (57.4)	25 (51.0)	28 (53.8)	25 (44.6)	105 (51.5)	0.694
No	20 (43.5)	20 (42.6)	24 (49.0)	24 (46.2)	31 (55.4)	99 (48.5)	
Baseline anti-TNF use							
Yes	0	0	0	0	0	0	-
No	46 (100)	47 (100)	49 (100)	52 (100)	56 (100)	204 (100)	
Baseline biologics use							
Yes	0	0	0	0	0	0	-
No	46 (100)	47 (100)	49 (100)	52 (100)	56 (100)	204 (100)	
Baseline hs-CRP							
<= 5 mg/L	21 (45.7)	24 (51.1)	11 (22.4)	18 (34.6)	24 (42.9)	77 (37.7)	0.038*
> 5 mg/L	25 (54.3)	23 (48.9)	38 (77.6)	34 (65.4)	32 (57.1)	127 (62.3)	
Disease duration							
<= 3 years	15 (32.6)	10 (21.3)	13 (26.5)	12 (23.1)	18 (32.1)	53 (26.0)	0.616
> 3 years	31 (67.4)	37 (78.7)	36 (73.5)	40 (76.9)	38 (67.9)	151 (74.0)	

Note: Percentages calculated on non-missing values.
@ P-value for differences between the treatment groups from chi-square test (or Fisher's exact test if >= 20% of the cells have expected cell count <5). For alcohol use subgroup, chi-square test was used.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.1 A

Baseline Characteristics - Categorical Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable	Placebo (N=46) n (%)	ABT-494 7.5 mg QD (N=47) n (%)	ABT-494 15 mg QD (N=49) n (%)	ABT-494 30 mg QD (N=52) n (%)	ABT-494 45 mg QD (N=56) n (%)	ABT-494 Total (N=204) n (%)	P-value@
Tobacco use							
Current	2 (4.3)	2 (4.3)	3 (6.1)	5 (9.6)	6 (10.7)	16 (7.8)	0.526
Former	18 (39.1)	10 (21.3)	16 (32.7)	13 (25.0)	17 (30.4)	56 (27.5)	
Never	26 (56.5)	35 (74.5)	30 (61.2)	34 (65.4)	33 (58.9)	132 (64.7)	
Unknown	0	0	0	0	0	0	
Alcohol use							
Current	21 (45.7)	20 (44.4)	25 (53.2)	27 (52.9)	25 (44.6)	97 (48.7)	0.638
Former	8 (17.4)	3 (6.7)	5 (10.6)	8 (15.7)	10 (17.9)	26 (13.1)	
Never	17 (37.0)	22 (48.9)	17 (36.2)	16 (31.4)	21 (37.5)	76 (38.2)	
Unknown	0	2	2	1	0	5	
Disease extent							
Rectosigmoid	0	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.5)	0.815
Left-sided	18 (39.1)	20 (42.6)	25 (51.0)	23 (44.2)	26 (46.4)	94 (46.1)	
Extensive/Pancolitis	28 (60.9)	26 (55.3)	24 (49.0)	29 (55.8)	30 (53.6)	109 (53.4)	
Region							
US	14 (30.4)	14 (29.8)	18 (36.7)	21 (40.4)	16 (28.6)	69 (33.8)	0.657
ex-US	32 (69.6)	33 (70.2)	31 (63.3)	31 (59.6)	40 (71.4)	135 (66.2)	

Note: Percentages calculated on non-missing values.
@ P-value for differences between the treatment groups from chi-square test (or Fisher's exact test if >= 20% of the cells have expected cell count <5). For alcohol use subgroup, chi-square test was used.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-5.

[redacted]20[redacted] 08:42 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-234 SUBSTUDY 1
R&D/20/1294 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
Blood Pressure Systolic (mmHg)							
Placebo	46	121.8	16.44	121.5	84	168	0.842
ABT-494 7.5 mg QD	47	122.7	15.68	120.0	94	157	
ABT-494 15 mg QD	49	122.0	15.11	122.0	92	151	
ABT-494 30 mg QD	52	119.4	14.89	118.5	93	148	
ABT-494 45 mg QD	56	121.0	12.05	120.0	102	158	
ABT-494 total	204	121.2	14.36	120.0	92	158	
Blood Pressure Diastolic (mmHg)							
Placebo	46	73.8	11.75	73.0	51	101	0.129
ABT-494 7.5 mg QD	47	78.9	10.67	79.0	56	113	
ABT-494 15 mg QD	49	76.6	8.65	77.0	58	94	
ABT-494 30 mg QD	52	75.0	9.92	76.0	60	98	
ABT-494 45 mg QD	56	74.6	9.86	74.0	52	102	
ABT-494 total	204	76.2	9.86	76.0	52	113	
Pulse (bpm)							
Placebo	46	79.8	13.55	78.0	53	129	0.537
ABT-494 7.5 mg QD	47	80.6	15.95	77.0	52	124	
ABT-494 15 mg QD	49	79.2	11.55	77.0	56	112	
ABT-494 30 mg QD	52	77.4	12.11	76.5	56	112	
ABT-494 45 mg QD	56	81.6	11.76	80.0	61	109	
ABT-494 total	204	79.7	12.89	78.0	52	124	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
Respiratory Rate (RPM)							
Placebo	46	16.1	2.95	16.0	8	24	0.719
ABT-494 7.5 mg QD	47	15.9	3.00	16.0	10	23	
ABT-494 15 mg QD	49	16.9	4.80	16.0	10	44	
ABT-494 30 mg QD	52	16.3	3.08	16.0	9	25	
ABT-494 45 mg QD	54	16.3	2.71	16.0	12	24	
ABT-494 total	202	16.3	3.47	16.0	9	44	
Temperature (C)							
Placebo	46	36.56	0.451	36.60	34.8	37.2	0.504
ABT-494 7.5 mg QD	47	36.54	0.409	36.50	35.6	37.4	
ABT-494 15 mg QD	49	36.58	0.491	36.60	35.0	37.8	
ABT-494 30 mg QD	52	36.69	0.516	36.78	35.0	38.0	
ABT-494 45 mg QD	56	36.57	0.418	36.60	34.7	37.4	
ABT-494 total	204	36.60	0.461	36.60	34.7	38.0	
IBDQ score - bowel							
Placebo	45	39.2	10.64	39.0	20	60	0.436
ABT-494 7.5 mg QD	44	37.0	10.94	37.5	15	58	
ABT-494 15 mg QD	48	38.5	10.55	38.0	20	63	
ABT-494 30 mg QD	49	37.4	8.84	39.0	19	56	
ABT-494 45 mg QD	55	40.3	8.55	40.0	20	61	
ABT-494 total	196	38.4	9.72	39.0	15	63	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
IBDQ score - emotional							
Placebo	45	50.0	15.06	50.0	18	77	0.852
ABT-494 7.5 mg QD	44	46.9	16.25	51.0	15	81	
ABT-494 15 mg QD	48	47.5	14.61	48.0	18	79	
ABT-494 30 mg QD	49	48.2	13.08	44.0	24	73	
ABT-494 45 mg QD	55	49.0	12.53	51.0	21	75	
ABT-494 total	196	48.0	14.00	48.5	15	81	
IBDQ score - social							
Placebo	45	21.3	8.17	21.0	6	34	0.307
ABT-494 7.5 mg QD	44	19.9	7.41	19.5	7	34	
ABT-494 15 mg QD	48	18.7	8.19	19.0	5	35	
ABT-494 30 mg QD	49	19.2	6.87	17.0	7	33	
ABT-494 45 mg QD	55	21.3	7.44	23.0	8	35	
ABT-494 total	196	19.8	7.50	20.0	5	35	
IBDQ score - systemic							
Placebo	45	18.3	5.83	18.0	9	30	0.588
ABT-494 7.5 mg QD	44	16.9	6.20	16.0	7	32	
ABT-494 15 mg QD	48	16.6	6.21	15.5	6	31	
ABT-494 30 mg QD	49	17.1	4.97	17.0	8	27	
ABT-494 45 mg QD	55	17.8	5.24	18.0	7	32	
ABT-494 total	196	17.1	5.63	17.0	6	32	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
IBDQ score - total							
Placebo	45	128.8	35.79	124.0	58	198	0.578
ABT-494 7.5 mg QD	44	120.6	36.92	117.0	45	190	
ABT-494 15 mg QD	48	121.3	34.73	122.0	70	201	
ABT-494 30 mg QD	49	121.9	28.79	121.0	71	181	
ABT-494 45 mg QD	55	128.4	29.31	131.0	60	189	
ABT-494 total	196	123.3	32.31	122.0	45	201	
Mayo score							
Placebo	46	9.4	1.37	9.3	7	12	0.441
ABT-494 7.5 mg QD	47	9.4	1.48	9.0	7	12	
ABT-494 15 mg QD	49	9.5	1.27	9.7	7	12	
ABT-494 30 mg QD	52	9.4	1.47	9.0	5	12	
ABT-494 45 mg QD	55	9.0	1.38	9.0	6	12	
ABT-494 total	203	9.3	1.40	9.0	5	12	
Average stool frequency subscore							
Placebo	46	2.6	0.67	3.0	1	3	0.897
ABT-494 7.5 mg QD	47	2.6	0.60	3.0	1	3	
ABT-494 15 mg QD	49	2.7	0.56	3.0	1	3	
ABT-494 30 mg QD	52	2.6	0.69	3.0	0	3	
ABT-494 45 mg QD	55	2.6	0.62	3.0	1	3	
ABT-494 total	203	2.6	0.62	3.0	0	3	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
Average rectal bleeding subscore							
Placebo	46	1.7	1.03	1.7	0	3	0.767
ABT-494 7.5 mg QD	47	1.6	1.03	1.3	0	3	
ABT-494 15 mg QD	49	1.5	0.91	1.3	0	3	
ABT-494 30 mg QD	52	1.5	0.99	1.2	0	3	
ABT-494 45 mg QD	55	1.4	0.93	1.0	0	3	
ABT-494 total	203	1.5	0.96	1.3	0	3	
Physician's global assessment subscore							
Placebo	46	2.4	0.54	2.0	1	3	0.927
ABT-494 7.5 mg QD	47	2.4	0.54	2.0	1	3	
ABT-494 15 mg QD	49	2.5	0.50	2.0	2	3	
ABT-494 30 mg QD	52	2.4	0.61	2.0	1	3	
ABT-494 45 mg QD	56	2.4	0.56	2.0	1	3	
ABT-494 total	204	2.4	0.55	2.0	1	3	
Endoscopy subscore							
Placebo	46	2.8	0.43	3.0	2	3	0.299
ABT-494 7.5 mg QD	47	2.8	0.40	3.0	2	3	
ABT-494 15 mg QD	49	2.8	0.39	3.0	2	3	
ABT-494 30 mg QD	52	2.8	0.36	3.0	2	3	
ABT-494 45 mg QD	56	2.7	0.54	3.0	1	3	
ABT-494 total	204	2.8	0.44	3.0	1	3	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
Partial Mayo score							
Placebo	46	6.6	1.32	6.4	4	9	0.721
ABT-494 7.5 mg QD	47	6.6	1.40	6.3	4	9	
ABT-494 15 mg QD	49	6.7	1.20	6.7	4	9	
ABT-494 30 mg QD	52	6.5	1.39	6.0	3	9	
ABT-494 45 mg QD	55	6.4	1.15	6.3	4	9	
ABT-494 total	203	6.6	1.28	6.3	3	9	
Adapted Mayo score							
Placebo	46	7.0	1.11	6.9	5	9	0.470
ABT-494 7.5 mg QD	47	7.0	1.25	7.0	5	9	
ABT-494 15 mg QD	49	7.0	1.12	7.0	4	9	
ABT-494 30 mg QD	52	7.0	1.25	7.0	3	9	
ABT-494 45 mg QD	55	6.7	1.24	6.7	3	9	
ABT-494 total	203	6.9	1.22	7.0	3	9	
hs-CRP (mg/L)							
Placebo	46	9.559	10.6251	5.390	0.35	41.20	0.012*
ABT-494 7.5 mg QD	47	7.096	6.8484	4.860	0.20	29.10	
ABT-494 15 mg QD	49	18.658	26.4243	8.730	1.27	117.00	
ABT-494 30 mg QD	52	11.599	16.5774	6.670	0.20	82.90	
ABT-494 45 mg QD	56	12.683	15.0436	6.300	0.20	67.00	
ABT-494 total	204	12.554	17.9504	6.670	0.20	117.00	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
Fecal Calprotectin (mg/kg)							
Placebo	38	3298.9	4900.68	2100.5	93	28800	0.541
ABT-494 7.5 mg QD	43	2696.4	3602.14	1610.0	91	17690	
ABT-494 15 mg QD	42	4153.0	5008.91	1843.0	48	18865	
ABT-494 30 mg QD	44	3031.1	3574.98	1648.0	30	18053	
ABT-494 45 mg QD	45	2953.9	3503.08	1666.0	30	17259	
ABT-494 total	174	3199.2	3962.37	1662.5	30	18865	
Albumin (g/L)							
Placebo	46	41.3	3.75	41.0	32	49	0.536
ABT-494 7.5 mg QD	47	41.3	3.25	42.0	34	48	
ABT-494 15 mg QD	49	40.4	4.15	41.0	30	48	
ABT-494 30 mg QD	52	41.1	4.05	42.0	32	50	
ABT-494 45 mg QD	56	41.6	3.04	41.0	33	49	
ABT-494 total	204	41.1	3.65	41.0	30	50	
SF-36 V2 physical component summary							
Placebo	45	43.8	7.97	43.0	24	59	0.177
ABT-494 7.5 mg QD	44	39.9	9.45	40.7	23	58	
ABT-494 15 mg QD	48	42.6	9.09	41.4	21	58	
ABT-494 30 mg QD	48	41.3	7.09	43.3	27	53	
ABT-494 45 mg QD	54	42.9	7.05	42.4	27	56	
ABT-494 total	194	41.7	8.20	42.2	21	58	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
SF-36 V2 mental component summary							
Placebo	45	41.2	10.13	41.5	18	62	0.854
ABT-494 7.5 mg QD	44	41.3	10.67	41.7	18	59	
ABT-494 15 mg QD	48	39.4	12.28	37.9	15	62	
ABT-494 30 mg QD	48	39.9	11.45	39.8	11	61	
ABT-494 45 mg QD	54	41.5	10.33	42.6	18	59	
ABT-494 total	194	40.5	11.14	40.6	11	62	
SF-36 V2 physical functioning scale							
Placebo	45	48.6	7.68	49.9	33	58	0.046*
ABT-494 7.5 mg QD	44	44.1	10.63	47.1	21	58	
ABT-494 15 mg QD	48	45.7	9.28	47.1	21	58	
ABT-494 30 mg QD	48	46.2	9.57	48.0	21	58	
ABT-494 45 mg QD	54	48.9	6.57	49.0	29	58	
ABT-494 total	194	46.3	9.12	48.0	21	58	
SF-36 V2 role-physical scale							
Placebo	45	40.2	10.97	41.4	21	57	0.481
ABT-494 7.5 mg QD	44	37.4	11.06	38.1	21	57	
ABT-494 15 mg QD	48	39.1	11.19	38.1	21	57	
ABT-494 30 mg QD	48	37.7	9.64	36.9	21	57	
ABT-494 45 mg QD	54	40.5	9.21	39.2	24	57	
ABT-494 total	194	38.8	10.26	39.2	21	57	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
SF-36 V2 bodily pain scale							
Placebo	45	44.7	8.79	42.2	31	62	0.502
ABT-494 7.5 mg QD	44	41.2	10.78	40.4	22	62	
ABT-494 15 mg QD	48	43.0	11.04	42.2	22	62	
ABT-494 30 mg QD	48	41.9	8.14	42.4	26	62	
ABT-494 45 mg QD	54	42.8	8.77	42.4	31	62	
ABT-494 total	194	42.3	9.66	42.2	22	62	
SF-36 V2 general health scale							
Placebo	45	37.0	8.07	36.5	24	63	0.535
ABT-494 7.5 mg QD	44	36.6	10.00	35.6	19	63	
ABT-494 15 mg QD	48	39.0	9.27	38.5	25	60	
ABT-494 30 mg QD	48	37.3	9.05	34.9	21	58	
ABT-494 45 mg QD	54	36.0	8.70	33.2	21	56	
ABT-494 total	194	37.2	9.23	35.6	19	63	
SF-36 V2 vitality scale							
Placebo	45	41.4	9.62	40.7	26	70	0.633
ABT-494 7.5 mg QD	44	40.0	10.13	37.7	23	70	
ABT-494 15 mg QD	48	38.7	10.95	37.7	23	65	
ABT-494 30 mg QD	48	38.5	9.66	39.2	23	59	
ABT-494 45 mg QD	54	39.8	9.87	40.7	23	62	
ABT-494 total	194	39.2	10.09	37.7	23	70	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
SF-36 V2 social functioning scale							
Placebo	45	40.5	11.61	42.3	17	57	0.106
ABT-494 7.5 mg QD	44	37.3	10.96	37.3	17	57	
ABT-494 15 mg QD	48	37.2	11.29	37.3	17	57	
ABT-494 30 mg QD	48	36.4	11.06	37.3	17	57	
ABT-494 45 mg QD	54	41.2	10.32	42.3	22	57	
ABT-494 total	194	38.1	10.98	37.3	17	57	
SF-36 V2 role-emotional scale							
Placebo	45	44.0	12.77	45.7	14	56	0.875
ABT-494 7.5 mg QD	44	43.3	12.08	47.5	14	56	
ABT-494 15 mg QD	48	42.5	12.80	45.7	14	56	
ABT-494 30 mg QD	48	43.6	9.85	45.7	25	56	
ABT-494 45 mg QD	54	44.9	9.81	45.7	25	56	
ABT-494 total	194	43.6	11.10	45.7	14	56	
SF-36 V2 mental health scale							
Placebo	45	42.0	10.02	40.4	22	64	0.986
ABT-494 7.5 mg QD	44	41.7	11.45	43.0	17	61	
ABT-494 15 mg QD	48	41.0	11.58	40.4	20	64	
ABT-494 30 mg QD	48	41.2	11.02	40.4	17	59	
ABT-494 45 mg QD	54	42.1	10.54	44.3	20	61	
ABT-494 total	194	41.5	11.05	40.4	17	64	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
SF-36 V2 health utility index score							
Placebo	45	0.6	0.11	0.6	0	1	0.259
ABT-494 7.5 mg QD	44	0.6	0.12	0.6	0	1	
ABT-494 15 mg QD	48	0.6	0.11	0.6	0	1	
ABT-494 30 mg QD	48	0.6	0.11	0.6	0	1	
ABT-494 45 mg QD	54	0.6	0.11	0.6	1	1	
ABT-494 total	194	0.6	0.11	0.6	0	1	
EQ-5D-5L - index score							
Placebo	45	0.70	0.168	0.74	0.2	1.0	0.426
ABT-494 7.5 mg QD	44	0.65	0.243	0.72	-0.1	1.0	
ABT-494 15 mg QD	48	0.63	0.251	0.70	-0.2	1.0	
ABT-494 30 mg QD	48	0.66	0.172	0.71	0.1	1.0	
ABT-494 45 mg QD	54	0.69	0.176	0.71	0.0	1.0	
ABT-494 total	194	0.66	0.212	0.71	-0.2	1.0	
EQ-5D-5L - VAS							
Placebo	45	55.7	21.01	57.0	19	90	0.751
ABT-494 7.5 mg QD	44	52.0	20.92	54.5	0	90	
ABT-494 15 mg QD	48	52.2	21.67	51.0	0	85	
ABT-494 30 mg QD	48	53.1	18.63	50.0	19	90	
ABT-494 45 mg QD	54	50.1	19.73	50.0	9	84	
ABT-494 total	194	51.8	20.11	50.0	0	90	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
FACIT-F - total score							
Placebo	45	29.1	11.38	26.0	8	51	0.685
ABT-494 7.5 mg QD	44	27.4	13.02	28.5	2	51	
ABT-494 15 mg QD	48	27.2	11.26	26.0	7	50	
ABT-494 30 mg QD	48	29.8	11.41	29.5	7	50	
ABT-494 45 mg QD	53	29.8	11.33	28.0	8	51	
ABT-494 total	193	28.6	11.71	28.0	2	51	
WPAI - activity impairment (%)							
Placebo	45	48.44	26.021	50.00	0.0	100.0	0.098
ABT-494 7.5 mg QD	44	53.64	25.798	55.00	0.0	100.0	
ABT-494 15 mg QD	48	53.33	26.364	60.00	0.0	100.0	
ABT-494 30 mg QD	48	60.00	25.432	65.00	10.0	100.0	
ABT-494 45 mg QD	54	47.22	22.522	45.00	0.0	100.0	
ABT-494 total	194	53.35	25.216	50.00	0.0	100.0	
WPAI - impairment while working (%)							
Placebo	26	34.6	24.70	25.0	0	80	0.250
ABT-494 7.5 mg QD	27	47.0	27.99	50.0	0	90	
ABT-494 15 mg QD	28	46.8	24.50	50.0	10	90	
ABT-494 30 mg QD	28	46.1	24.39	45.0	10	90	
ABT-494 45 mg QD	37	40.5	19.57	40.0	0	80	
ABT-494 total	120	44.8	23.80	40.0	0	90	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
WPAI - overall work impairment (%)							
Placebo	28	43.4	31.88	30.0	0	100	0.246
ABT-494 7.5 mg QD	27	50.6	29.96	50.0	0	98	
ABT-494 15 mg QD	30	55.1	28.38	50.0	10	100	
ABT-494 30 mg QD	34	59.3	28.77	57.5	10	100	
ABT-494 45 mg QD	40	49.3	25.30	50.0	0	100	
ABT-494 total	131	53.5	27.89	50.0	0	100	
WPAI - work time missed (%)							
Placebo	28	16.8	29.17	2.0	0	100	0.536
ABT-494 7.5 mg QD	27	13.2	23.25	0.0	0	82	
ABT-494 15 mg QD	30	20.6	29.05	7.7	0	100	
ABT-494 30 mg QD	34	25.1	36.71	7.5	0	100	
ABT-494 45 mg QD	40	15.5	28.41	0.0	0	100	
ABT-494 total	131	18.7	30.02	0.0	0	100	
UC-SQ							
Placebo	22	30.5	10.44	28.0	17	54	0.472
ABT-494 7.5 mg QD	21	32.4	11.23	37.0	13	49	
ABT-494 15 mg QD	25	30.8	10.54	30.0	12	53	
ABT-494 30 mg QD	23	35.5	10.82	36.0	19	55	
ABT-494 45 mg QD	19	30.5	10.97	31.0	10	50	
ABT-494 total	88	32.3	10.87	33.0	10	55	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3.2 A

Baseline Characteristics - Continuous Data
(Substudy 1 - ITT1A Population)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-value@
Disease duration							
Placebo	46	7.55	6.659	5.86	0.4	30.8	0.658
ABT-494 7.5 mg QD	47	8.83	7.801	6.59	0.8	43.7	
ABT-494 15 mg QD	49	9.25	9.772	4.58	0.2	43.0	
ABT-494 30 mg QD	52	7.33	5.735	6.06	0.3	27.5	
ABT-494 45 mg QD	56	7.95	6.794	6.46	0.4	23.9	
ABT-494 total	204	8.31	7.596	6.03	0.2	43.7	

Note: @ P-value for differences among individual treatment groups from one-way ANOVA.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-6.

[redacted]20[redacted] 08:53 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-234 SUBSTUDY 2
R&D/20/1294 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.1 3.1 B

Demographic Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
Sex - n (%)			
Female	57 (37.0)	121 (37.9)	178 (37.6)
Male	97 (63.0)	198 (62.1)	295 (62.4)
Age (years)			
n	154	319	473
Mean (SD)	44.4 (14.63)	43.6 (14.04)	43.8 (14.22)
Median	44.5	43.0	43.0
Min, Max	18, 76	19, 76	18, 76
Age Group 1 - n (%)			
< 18 years	0	0	0
>= 18 years - < 40 years	64 (41.6)	133 (41.7)	197 (41.6)
>= 40 years - < 65 years	73 (47.4)	161 (50.5)	234 (49.5)
>= 65 years	17 (11.0)	25 (7.8)	42 (8.9)
Age Group 2 - n (%)			
<= MEDIAN (43.0 YEARS)	75 (48.7)	164 (51.4)	239 (50.5)
> MEDIAN (43.0 YEARS)	79 (51.3)	155 (48.6)	234 (49.5)
Ethnicity - n (%)			
HISPANIC OR LATINO	12 (7.8)	28 (8.8)	40 (8.5)
NOT HISPANIC OR LATINO	142 (92.2)	291 (91.2)	433 (91.5)

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1 B

Demographic Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
Race - n (%)			
WHITE	100 (64.9)	206 (64.6)	306 (64.7)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	4 (2.6)	12 (3.8)	16 (3.4)
ASIAN	46 (29.9)	95 (29.8)	141 (29.8)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	2 (1.3)	0	2 (0.4)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	1 (0.3)	1 (0.2)
MULTIPLE	2 (1.3)	5 (1.6)	7 (1.5)
Region - n (%)			
US	21 (13.6)	35 (11.0)	56 (11.8)
EX-US	133 (86.4)	284 (89.0)	417 (88.2)
Body Weight (kg)			
n	154	319	473
Mean (SD)	74.0 (19.20)	71.3 (17.39)	72.2 (18.02)
Median	70.0	69.3	69.6
Min, Max	41.9, 170.0	37.1, 130.6	37.1, 170.0
Body Weight - Female (kg)			
n	57	121	178
Mean (SD)	68.6 (18.43)	61.2 (14.73)	63.6 (16.32)
Median	64.6	58.0	59.3
Min, Max	41.9, 124.3	37.1, 130.6	37.1, 130.6
Body Weight - Male (kg)			
n	97	198	295
Mean (SD)	77.3 (19.01)	77.4 (15.99)	77.4 (17.01)
Median	72.2	76.5	75.3
Min, Max	48.6, 170.0	45.4, 128.6	45.4, 170.0

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1 B

Demographic Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
Weight Group - n (%)			
<= MEDIAN (69.6 KG)	74 (48.1)	162 (50.8)	236 (49.9)
> MEDIAN (69.6 KG)	80 (51.9)	157 (49.2)	237 (50.1)
Height (cm)			
n	153	318	471
Mean (SD)	170.0 (9.81)	169.4 (10.38)	169.6 (10.19)
Median	170.0	169.6	170.0
Min, Max	137.2, 190.0	135.0, 193.0	135.0, 193.0
Height - Female (cm)			
n	57	121	178
Mean (SD)	162.4 (8.00)	160.7 (7.33)	161.2 (7.58)
Median	162.0	160.0	160.8
Min, Max	137.2, 180.0	135.0, 180.5	135.0, 180.5
Height - Male (cm)			
n	96	197	293
Mean (SD)	174.5 (7.81)	174.7 (8.11)	174.7 (8.00)
Median	174.5	175.0	175.0
Min, Max	157.5, 190.0	153.7, 193.0	153.7, 193.0
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	153	318	471
Mean (SD)	25.7 (6.68)	24.7 (5.10)	25.0 (5.67)
Median	24.0	23.8	23.9
Min, Max	16.1, 56.4	15.8, 47.4	15.8, 56.4

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1 B

Demographic Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
Body Mass Index Group - n (%)			
< 25 kg/m2	84 (54.9)	194 (61.0)	278 (59.0)
>= 25 - 30 kg/m2	38 (24.8)	77 (24.2)	115 (24.4)
>= 30 kg/m2	31 (20.3)	47 (14.8)	78 (16.6)
MISSING	1	1	2
Tobacco $ - n (%)			
CURRENT	8 (5.2)	35 (11.0)	43 (9.1)
FORMER	57 (37.3)	99 (31.0)	156 (33.1)
NEVER	88 (57.5)	185 (58.0)	273 (57.8)
UNKNOWN	1	0	1
Alcohol $ - n (%)			
CURRENT	65 (43.0)	136 (43.3)	201 (43.2)
FORMER	23 (15.2)	44 (14.0)	67 (14.4)
NEVER	63 (41.7)	134 (42.7)	197 (42.4)
UNKNOWN	3	5	8

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

表 2.7.3.6-7.

TABLE 14.1__4.1_B

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
Disease Duration (years)			
n	154	319	473
Mean (SD)	9.116 (8.7610)	8.621 (7.1719)	8.782 (7.7194)
Median	5.980	6.580	6.410
Min, Max	0.04, 47.96	0.09, 33.97	0.04, 47.96
Disease Duration Group 1 - n (%)			
<= 3 years	43 (27.9)	88 (27.6)	131 (27.7)
> 3 years	111 (72.1)	231 (72.4)	342 (72.3)
Disease Duration Group 2 - n (%)			
<= MEDIAN (6.4 YEARS)	82 (53.2)	155 (48.6)	237 (50.1)
> MEDIAN (6.4 YEARS)	72 (46.8)	164 (51.4)	236 (49.9)
Disease Extent - n (%)			
Rectosigmoid	0	0	0
Left-sided	74 (48.1)	158 (49.5)	232 (49.0)
Extensive/Pancolitis	80 (51.9)	161 (50.5)	241 (51.0)
Bio-IR Status - n (%)			
Bio-IR	78 (50.6)	168 (52.7)	246 (52.0)
Non-Bio-IR	76 (49.4)	151 (47.3)	227 (48.0)

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1_B

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
Prior Exposure to Biologic Therapy for Non-Bio-IR - n (%) $			
Yes	4 (5.3)	6 (4.0)	10 (4.4)
No	72 (94.7)	145 (96.0)	217 (95.6)
Number of Prior Biologic Treatments for Bio-IR - n (%) &			
<= 1	25 (32.1)	59 (35.1)	84 (34.1)
> 1	53 (67.9)	109 (64.9)	162 (65.9)
Prior Exposure to Anti-TNF - n (%)			
Yes	73 (47.4)	163 (51.1)	236 (49.9)
No	81 (52.6)	156 (48.9)	237 (50.1)
Baseline Corticosteroid Use - n (%)			
Yes	61 (39.6)	124 (38.9)	185 (39.1)
No	93 (60.4)	195 (61.1)	288 (60.9)
Baseline Immunosuppressant Use - n (%)			
Yes	3 (1.9)	2 (0.6)	5 (1.1)
No	151 (98.1)	317 (99.4)	468 (98.9)

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1_B

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
Baseline Aminosalicylates Use - n (%)			
Yes	103 (66.9)	220 (69.0)	323 (68.3)
No	51 (33.1)	99 (31.0)	150 (31.7)
Average Stool Frequency Subscore			
n	154	318	472
Mean (SD)	2.52 (0.670)	2.60 (0.624)	2.57 (0.640)
Median	3.00	3.00	3.00
Min, Max	0.3, 3.0	0.7, 3.0	0.3, 3.0
Average Rectal Bleeding Subscore			
n	154	318	472
Mean (SD)	1.77 (0.995)	1.71 (1.046)	1.73 (1.029)
Median	1.70	1.70	1.70
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Physician's Global Assessment Subscore			
n	154	319	473
Mean (SD)	2.4 (0.57)	2.3 (0.55)	2.3 (0.55)
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 3	0, 3	0, 3
Endoscopy Subscores			
n	154	319	473
Mean (SD)	2.7 (0.47)	2.7 (0.46)	2.7 (0.46)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	2, 3	2, 3	2, 3

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1_B

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
Partial Mayo Score			
n	154	318	472
Mean (SD)	6.64 (1.407)	6.60 (1.351)	6.61 (1.368)
Median	6.50	6.30	6.40
Min, Max	3.0, 9.0	3.0, 9.0	3.0, 9.0
Adapted Mayo Score			
n	154	318	472
Mean (SD)	6.96 (1.171)	7.01 (1.236)	6.99 (1.214)
Median	7.00	7.00	7.00
Min, Max	4.7, 9.0	3.6, 9.0	3.6, 9.0
Baseline Adapted Mayo Score - n (%)			
<= 7	94 (61.0)	195 (61.3)	289 (61.2)
> 7	60 (39.0)	123 (38.7)	183 (38.8)
MISSING	0	1	1
Full Mayo Score			
n	154	318	472
Mean (SD)	9.31 (1.470)	9.30 (1.449)	9.30 (1.455)
Median	9.00	9.00	9.00
Min, Max	6.0, 12.0	5.6, 12.0	5.6, 12.0
Baseline Full Mayo Score - n (%)			
<= 9	79 (51.3)	162 (50.9)	241 (51.1)
> 9	75 (48.7)	156 (49.1)	231 (48.9)
MISSING	0	1	1

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1_B

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
Hs-CRP (mg/L)			
n	154	319	473
Mean (SD)	12.223 (21.2272)	9.412 (15.2639)	10.327 (17.4577)
Median	4.675	4.100	4.400
Min, Max	0.20, 179.00	0.20, 105.00	0.20, 179.00
Baseline Hs-CRP - n (%)			
<= 5 MG/L	80 (51.9)	178 (55.8)	258 (54.5)
> 5 MG/L	74 (48.1)	141 (44.2)	215 (45.5)
Fecal Calprotectin (mg/kg)			
n	137	277	414
Mean (SD)	3135.5 (3986.79)	3910.1 (5698.72)	3653.8 (5202.88)
Median	1902.0	1780.0	1804.0
Min, Max	30, 28800	30, 28800	30, 28800
IBDQ Score - Bowel			
n	150	315	465
Mean (SD)	37.4 (8.88)	37.1 (11.06)	37.2 (10.40)
Median	36.5	36.0	36.0
Min, Max	17, 62	14, 66	14, 66
IBDQ Score - Emotional			
n	150	315	465
Mean (SD)	47.2 (13.63)	47.7 (15.10)	47.5 (14.63)
Median	46.5	47.0	47.0
Min, Max	13, 80	12, 83	12, 83

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1_B

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
IBDQ Score - Social			
n	150	315	465
Mean (SD)	19.4 (7.32)	19.6 (7.96)	19.5 (7.75)
Median	19.0	19.0	19.0
Min, Max	5, 35	5, 35	5, 35
IBDQ Score - Systemic			
n	150	315	465
Mean (SD)	17.5 (5.44)	17.9 (6.18)	17.8 (5.95)
Median	17.0	17.0	17.0
Min, Max	7, 30	5, 35	5, 35
IBDQ Score - Total			
n	150	315	465
Mean (SD)	121.5 (30.96)	122.2 (36.50)	122.0 (34.78)
Median	119.0	119.0	119.0
Min, Max	57, 202	40, 218	40, 218
SF-36 V2 Physical Functioning Scale			
n	150	315	465
Mean (SD)	46.5822 (8.7494)	47.3229 (8.5870)	47.0839 (8.6373)
Median	48.9300	49.8869	49.8869
Min, Max	19.264, 57.543	19.264, 57.543	19.264, 57.543
SF-36 V2 Role-Physical Scale			
n	150	315	465
Mean (SD)	40.1648 (9.9042)	40.6460 (10.2648)	40.4907 (10.1417)
Median	39.1918	39.1918	39.1918
Min, Max	21.228, 57.155	21.228, 57.155	21.228, 57.155

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1_B

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
SF-36 V2 Bodily Pain Scale			
n	150	315	465
Mean (SD)	42.3402 (8.0873)	42.6094 (9.6834)	42.5226 (9.1910)
Median	42.2408	42.2408	42.2408
Min, Max	21.677, 61.998	21.677, 61.998	21.677, 61.998
SF-36 V2 General Health Scale			
n	150	315	465
Mean (SD)	37.9511 (8.4538)	38.1860 (8.8830)	38.1102 (8.7384)
Median	35.5927	37.9701	37.9701
Min, Max	21.328, 61.745	18.950, 66.500	18.950, 66.500
SF-36 V2 Vitality Scale			
n	150	315	465
Mean (SD)	42.0618 (9.4851)	41.3187 (10.4541)	41.5584 (10.1473)
Median	40.7151	40.7151	40.7151
Min, Max	22.892, 70.420	22.892, 70.420	22.892, 70.420
SF-36 V2 Social Functioning Scale			
n	150	315	465
Mean (SD)	39.5592 (10.2030)	38.8143 (11.0762)	39.0546 (10.7969)
Median	37.2865	37.2865	37.2865
Min, Max	17.234, 57.339	17.234, 57.339	17.234, 57.339
SF-36 V2 Role-Emotional Scale			
n	150	315	465
Mean (SD)	42.2876 (11.0691)	43.2581 (10.9030)	42.9450 (10.9543)
Median	45.7229	45.7229	45.7229
Min, Max	14.387, 56.168	14.387, 56.168	14.387, 56.168

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1_B

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
SF-36 V2 Mental Health Scale			
n	150	315	465
Mean (SD)	41.9732 (9.7976)	40.8770 (10.7605)	41.2306 (10.4616)
Median	43.0196	40.4036	40.4036
Min, Max	14.243, 61.332	14.243, 63.948	14.243, 63.948
SF-36 V2 Physical Component Summary			
n	150	315	465
Mean (SD)	42.7607 (7.6631)	43.4276 (7.6503)	43.2125 (7.6526)
Median	43.3412	43.7389	43.5193
Min, Max	18.804, 58.169	21.120, 61.215	18.804, 61.215
SF-36 V2 Mental Component Summary			
n	150	315	465
Mean (SD)	41.0118 (10.0834)	40.2659 (10.6406)	40.5065 (10.4590)
Median	41.3565	40.1653	40.4440
Min, Max	14.755, 65.037	15.822, 64.140	14.755, 65.037
SF-36 V2 Health Utility Index Score			
n	150	315	465
Mean (SD)	0.6178 (0.0974)	0.6185 (0.1143)	0.6183 (0.1090)
Median	0.6140	0.6140	0.6140
Min, Max	0.322, 0.916	0.316, 1.000	0.316, 1.000
EQ-5D-5L - Index Score			
n	150	315	465
Mean (SD)	0.6552 (0.1980)	0.6873 (0.1895)	0.6769 (0.1926)
Median	0.7110	0.7140	0.7110
Min, Max	-0.127, 1.000	-0.319, 1.000	-0.319, 1.000

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1_B

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
EQ-5D-5L - VAS			
n	150	315	465
Mean (SD)	55.4 (21.63)	54.2 (21.47)	54.6 (21.50)
Median	57.0	55.0	55.0
Min, Max	0, 97	2, 100	0, 100
FACIT-F			
n	150	315	465
Mean (SD)	31.6 (10.88)	30.5 (11.73)	30.8 (11.46)
Median	32.5	31.0	32.0
Min, Max	4, 50	1, 52	1, 52
WPAI - Work Time Missed (%)			
n	90	212	302
Mean (SD)	17.4849 (27.9521)	17.1809 (30.0532)	17.2715 (29.3969)
Median	4.6537	1.2477	2.3306
Min, Max	0.000, 100.000	0.000, 100.000	0.000, 100.000
WPAI - Impairment While Working (%)			
n	84	193	277
Mean (SD)	45.4 (24.42)	43.4 (23.49)	44.0 (23.75)
Median	50.0	40.0	40.0
Min, Max	0, 100	0, 90	0, 100
WPAI - Overall Work Impairment (%)			
n	90	212	302
Mean (SD)	54.5618 (26.8666)	51.9113 (28.5358)	52.7012 (28.0306)
Median	59.2752	50.0000	52.1364
Min, Max	0.000, 100.000	0.000, 100.000	0.000, 100.000

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1_B

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=154)	UPA 45 mg QD (N=319)	Total (N=473)
WPAI - Activity Impairment (%)			
n	150	315	465
Mean (SD)	51.1 (24.70)	51.6 (26.76)	51.4 (26.09)
Median	50.0	50.0	50.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100
Ulcerative Colitis Symptoms Questionnaire (UC-SQ)			
n	148	311	459
Mean (SD)	31.0 (9.95)	32.0 (11.46)	31.7 (11.00)
Median	31.0	32.0	31.0
Min, Max	10, 60	2, 60	2, 60

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-8.

[redacted]20[redacted] 09:36 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-234 SUBSTUDY 2
R&D/20/1294 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.2 3.36.1 B

Proportion of Subjects with Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 16 (NRI-C)
(ITT2 Population)

Strata Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n
All				
Placebo/UPA 45 mg QD	84	58 (68.9)	[59.0, 78.9]	1
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	59	30 (50.8)	[37.9, 63.8]	2

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-9.

[redacted]20[redacted] 15:29 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-675
R&D/21/0078 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.1 3.1

Demographic Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
Sex - n (%)			
Female	67 (38.5)	127 (37.2)	194 (37.7)
Male	107 (61.5)	214 (62.8)	321 (62.3)
Age (years)			
n	174	341	515
Mean (SD)	42.2 (14.35)	42.1 (14.74)	42.2 (14.59)
Median	42.0	40.0	40.0
Min, Max	17, 75	17, 74	17, 75
Age Group 1 - n (%)			
< 18 years	3 (1.7)	6 (1.8)	9 (1.7)
>= 18 years - < 40 years	79 (45.4)	158 (46.3)	237 (46.0)
>= 40 years - < 65 years	79 (45.4)	144 (42.2)	223 (43.3)
>= 65 years	13 (7.5)	33 (9.7)	46 (8.9)
Age Group 2 - n (%)			
<= Median (40.0 years)	85 (48.9)	177 (51.9)	262 (50.9)
> Median (40.0 years)	89 (51.1)	164 (48.1)	253 (49.1)
Ethnicity - n (%)			
HISPANIC OR LATINO	16 (9.2)	26 (7.6)	42 (8.2)
NOT HISPANIC OR LATINO	158 (90.8)	315 (92.4)	473 (91.8)

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1

Demographic Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
Race - n (%)			
WHITE	124 (71.3)	234 (68.6)	358 (69.5)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	6 (3.4)	11 (3.2)	17 (3.3)
ASIAN	41 (23.6)	94 (27.6)	135 (26.2)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	1 (0.6)	0	1 (0.2)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (0.6)	0	1 (0.2)
MULTIPLE	1 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.6)
Region - n (%)			
US	43 (24.7)	73 (21.4)	116 (22.5)
EX-US	131 (75.3)	268 (78.6)	399 (77.5)
Body Weight (kg)			
n	174	341	515
Mean (SD)	73.7 (20.12)	74.0 (18.59)	73.9 (19.11)
Median	71.5	71.2	71.2
Min, Max	41.0, 169.2	37.6, 172.0	37.6, 172.0
Body Weight - Female (kg)			
n	67	127	194
Mean (SD)	67.5 (17.26)	65.8 (19.35)	66.4 (18.63)
Median	63.7	63.0	63.2
Min, Max	41.0, 106.6	37.6, 154.8	37.6, 154.8
Body Weight - Male (kg)			
n	107	214	321
Mean (SD)	77.6 (20.87)	78.8 (16.35)	78.4 (17.96)
Median	74.8	76.9	76.0
Min, Max	44.7, 169.2	43.0, 172.0	43.0, 172.0

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1

Demographic Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
Weight Group - n (%)			
<= Median (71.6 kg)	87 (50.0)	173 (50.7)	260 (50.5)
> Median (71.6 kg)	87 (50.0)	168 (49.3)	255 (49.5)
Height (cm)			
n	174	341	515
Mean (SD)	170.0 (8.99)	171.2 (9.83)	170.8 (9.56)
Median	170.6	172.0	172.0
Min, Max	145.4, 193.0	145.0, 198.0	145.0, 198.0
Height - Female (cm)			
n	67	127	194
Mean (SD)	163.0 (7.08)	162.8 (7.50)	162.9 (7.34)
Median	162.6	162.6	162.6
Min, Max	145.4, 178.0	145.0, 185.0	145.0, 185.0
Height - Male (cm)			
n	107	214	321
Mean (SD)	174.4 (7.12)	176.2 (7.31)	175.6 (7.29)
Median	174.0	175.3	175.2
Min, Max	157.5, 193.0	153.3, 198.0	153.3, 198.0
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	174	341	515
Mean (SD)	25.4 (5.94)	25.1 (5.33)	25.2 (5.54)
Median	24.2	24.2	24.2
Min, Max	15.6, 49.2	14.9, 51.1	14.9, 51.1

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1

Demographic Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
Body Mass Index Group - n (%)			
Normal: < 25 kg/m^2	96 (55.2)	195 (57.2)	291 (56.5)
Overweight: >= 25 - 30 kg/m^2	45 (25.9)	100 (29.3)	145 (28.2)
Obese: >= 30 kg/m^2	33 (19.0)	46 (13.5)	79 (15.3)
Tobacco $ - n (%)			
Current	15 (8.6)	30 (8.8)	45 (8.8)
Former	53 (30.5)	107 (31.5)	160 (31.1)
Never	106 (60.9)	203 (59.7)	309 (60.1)
Unknown	0	1	1
Alcohol $ - n (%)			
Current	77 (45.0)	127 (37.5)	204 (40.0)
Former	21 (12.3)	46 (13.6)	67 (13.1)
Never	73 (42.7)	166 (49.0)	239 (46.9)
Unknown	3	2	5

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

表 2.7.3.6-10.

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
Disease Duration (years)			
n	174	341	515
Mean (SD)	7.387 (7.2040)	7.278 (6.4482)	7.315 (6.7063)
Median	4.890	5.550	5.330
Min, Max	0.32, 49.67	0.05, 42.46	0.05, 49.67
Disease Duration Group 1 - n (%)			
<= 3 years	51 (29.3)	105 (30.8)	156 (30.3)
> 3 years	123 (70.7)	236 (69.2)	359 (69.7)
Disease Duration Group 2 - n (%)			
<= Median (5.4 years)	93 (53.4)	166 (48.7)	259 (50.3)
> Median (5.4 years)	81 (46.6)	175 (51.3)	256 (49.7)
Disease Extent - n (%)			
Rectosigmoid	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Left-sided	88 (50.6)	164 (48.1)	252 (48.9)
Extensive/Pancolitis	86 (49.4)	176 (51.6)	262 (50.9)
Bio-IR Status - n (%)			
Bio-IR	89 (51.1)	172 (50.4)	261 (50.7)
Non-Bio-IR	85 (48.9)	169 (49.6)	254 (49.3)

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
Prior Exposure to Biologic Therapy for Non-Bio-IR - n (%) $			
Yes	4 (4.7)	1 (0.6)	5 (2.0)
No	81 (95.3)	168 (99.4)	249 (98.0)
Number of Prior Biologic Treatments for Bio-IR - n (%) &			
<= 1	35 (39.3)	64 (37.2)	99 (37.9)
> 1	54 (60.7)	108 (62.8)	162 (62.1)
Prior Exposure to Anti-TNF - n (%)			
Yes	83 (47.7)	163 (47.8)	246 (47.8)
No	91 (52.3)	178 (52.2)	269 (52.2)
Baseline Corticosteroid Use - n (%)			
Yes	72 (41.4)	120 (35.2)	192 (37.3)
No	102 (58.6)	221 (64.8)	323 (62.7)
Baseline Immunosuppressant Use - n (%)			
Yes	3 (1.7)	1 (0.3)	4 (0.8)
No	171 (98.3)	340 (99.7)	511 (99.2)

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
Baseline Aminosalicylates Use - n (%)			
Yes	120 (69.0)	233 (68.3)	353 (68.5)
No	54 (31.0)	108 (31.7)	162 (31.5)
Average Stool Frequency Subscore			
n	174	340	514
Mean (SD)	2.64 (0.554)	2.55 (0.628)	2.58 (0.605)
Median	3.00	3.00	3.00
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Average Rectal Bleeding Subscore			
n	174	340	514
Mean (SD)	1.70 (1.047)	1.76 (0.966)	1.74 (0.994)
Median	1.70	1.70	1.70
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Physician's Global Assessment Subscore			
n	174	341	515
Mean (SD)	2.3 (0.52)	2.3 (0.57)	2.3 (0.55)
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 3	0, 3	0, 3
Endoscopy Subscores			
n	174	341	515
Mean (SD)	2.7 (0.46)	2.7 (0.47)	2.7 (0.46)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	2, 3	2, 3	2, 3

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
Partial Mayo Score			
n	174	340	514
Mean (SD)	6.67 (1.337)	6.61 (1.357)	6.64 (1.350)
Median	6.70	6.70	6.70
Min, Max	3.3, 9.0	2.0, 9.0	2.0, 9.0
Adapted Mayo Score			
n	174	340	514
Mean (SD)	7.03 (1.235)	6.99 (1.214)	7.00 (1.220)
Median	7.00	7.00	7.00
Min, Max	3.3, 9.0	3.0, 9.0	3.0, 9.0
Baseline Adapted Mayo Score - n (%)			
<= 7	103 (59.2)	205 (60.3)	308 (59.9)
> 7	71 (40.8)	135 (39.7)	206 (40.1)
MISSING	0	1	1
Full Mayo Score			
n	174	340	514
Mean (SD)	9.37 (1.416)	9.30 (1.453)	9.32 (1.440)
Median	9.30	9.30	9.30
Min, Max	6.3, 12.0	5.0, 12.0	5.0, 12.0
Baseline Full Mayo Score - n (%)			
<= 9	86 (49.4)	160 (47.1)	246 (47.9)
> 9	88 (50.6)	180 (52.9)	268 (52.1)
MISSING	0	1	1

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
hs-CRP (mg/L)			
n	174	341	515
Mean (SD)	10.782 (19.9449)	9.283 (15.3126)	9.789 (17.0145)
Median	4.730	3.820	4.200
Min, Max	0.20, 166.00	0.20, 107.00	0.20, 166.00
Baseline hs-CRP - n (%)			
<= 5 mg/L	89 (51.1)	193 (56.6)	282 (54.8)
> 5 mg/L	85 (48.9)	148 (43.4)	233 (45.2)
Fecal Calprotectin (mg/kg)			
n	152	296	448
Mean (SD)	3126.7 (4742.09)	3130.5 (4719.82)	3129.2 (4722.08)
Median	1552.5	1654.5	1609.0
Min, Max	84, 28800	46, 28800	46, 28800
IBDQ Score - Bowel			
n	172	334	506
Mean (SD)	37.1 (11.23)	37.0 (10.21)	37.1 (10.56)
Median	36.0	37.0	37.0
Min, Max	11, 65	13, 66	11, 66
IBDQ Score - Emotional			
n	172	334	506
Mean (SD)	48.0 (15.65)	48.5 (14.17)	48.4 (14.68)
Median	48.0	49.0	49.0
Min, Max	15, 81	14, 81	14, 81

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
IBDQ Score - Social			
n	172	334	506
Mean (SD)	19.8 (8.25)	19.6 (8.00)	19.7 (8.08)
Median	20.0	19.5	20.0
Min, Max	5, 35	5, 35	5, 35
IBDQ Score - Systemic			
n	172	334	506
Mean (SD)	17.7 (6.54)	17.7 (5.85)	17.7 (6.08)
Median	18.0	18.0	18.0
Min, Max	5, 31	5, 34	5, 34
IBDQ Score - Total			
n	172	334	506
Mean (SD)	122.7 (37.66)	122.8 (34.52)	122.8 (35.58)
Median	122.0	123.5	123.0
Min, Max	46, 200	41, 214	41, 214
SF-36 V2 Physical Functioning Scale			
n	171	332	503
Mean (SD)	47.0655 (9.0159)	46.6926 (8.2627)	46.8193 (8.5191)
Median	49.8848	47.9728	47.9728
Min, Max	21.176, 57.541	19.264, 57.541	19.264, 57.541
SF-36 V2 Role-Physical Scale			
n	171	332	503
Mean (SD)	40.6099 (10.7049)	39.6043 (10.0478)	39.9462 (10.2763)
Median	41.4372	39.1918	39.1918
Min, Max	21.228, 57.155	21.228, 57.155	21.228, 57.155

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
SF-36 V2 Bodily Pain Scale			
n	171	332	503
Mean (SD)	42.8020 (9.7192)	42.0246 (9.2492)	42.2889 (9.4091)
Median	42.2408	42.2408	42.2408
Min, Max	21.677, 61.998	21.677, 61.998	21.677, 61.998
SF-36 V2 General Health Scale			
n	171	332	503
Mean (SD)	37.6754 (8.4810)	37.3657 (8.2183)	37.4710 (8.3014)
Median	37.9701	37.2569	37.9701
Min, Max	18.950, 65.073	18.950, 62.696	18.950, 65.073
SF-36 V2 Vitality Scale			
n	171	332	503
Mean (SD)	41.6358 (10.5604)	41.5025 (10.1265)	41.5478 (10.2658)
Median	40.7151	40.7151	40.7151
Min, Max	22.892, 61.509	22.892, 61.509	22.892, 61.509
SF-36 V2 Social Functioning Scale			
n	171	332	503
Mean (SD)	38.5471 (11.8522)	38.8720 (10.8268)	38.7616 (11.1752)
Median	37.2865	37.2865	37.2865
Min, Max	17.234, 57.339	17.234, 57.339	17.234, 57.339
SF-36 V2 Role-Emotional Scale			
n	171	332	503
Mean (SD)	42.5059 (11.3797)	42.6082 (11.5322)	42.5734 (11.4693)
Median	42.2412	45.7229	45.7229
Min, Max	14.387, 56.168	14.387, 56.168	14.387, 56.168

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
SF-36 V2 Mental Health Scale			
n	171	332	503
Mean (SD)	41.1991 (11.3821)	42.0977 (10.2603)	41.7922 (10.6521)
Median	40.4036	43.0196	43.0196
Min, Max	11.627, 63.948	14.243, 63.948	11.627, 63.948
SF-36 V2 Physical Component Summary			
n	171	332	503
Mean (SD)	43.3240 (8.3432)	42.2644 (7.8725)	42.6246 (8.0430)
Median	43.0044	42.5270	42.8286
Min, Max	20.822, 66.865	14.214, 65.368	14.214, 66.865
SF-36 V2 Mental Component Summary			
n	171	332	503
Mean (SD)	40.1516 (11.7402)	40.9788 (10.5853)	40.6976 (10.9868)
Median	40.5939	41.3391	41.2044
Min, Max	12.706, 62.573	9.321, 60.849	9.321, 62.573
SF-36 V2 Health Utility Index Score			
n	171	332	503
Mean (SD)	0.6231 (0.1191)	0.6159 (0.1091)	0.6183 (0.1125)
Median	0.6140	0.6140	0.6140
Min, Max	0.362, 0.912	0.319, 0.929	0.319, 0.929
EQ-5D-5L - Index Score			
n	171	332	503
Mean (SD)	0.6762 (0.2219)	0.6709 (0.2091)	0.6727 (0.2133)
Median	0.7210	0.7110	0.7140
Min, Max	-0.218, 1.000	-0.239, 1.000	-0.239, 1.000

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
EQ-5D-5L - VAS			
n	171	332	503
Mean (SD)	55.2 (20.30)	53.8 (20.57)	54.3 (20.47)
Median	59.0	54.0	55.0
Min, Max	3, 100	0, 96	0, 100
FACIT-F			
n	171	331	502
Mean (SD)	31.4 (12.64)	29.8 (11.76)	30.4 (12.08)
Median	33.0	31.0	31.0
Min, Max	2, 52	1, 51	1, 52
WPAI - Work Time Missed (%)			
n	107	196	303
Mean (SD)	20.6884 (30.6810)	22.1778 (31.9648)	21.6519 (31.4745)
Median	2.4390	7.3864	6.2500
Min, Max	0.000, 100.000	0.000, 100.000	0.000, 100.000
WPAI - Impairment While Working (%)			
n	98	179	277
Mean (SD)	41.9 (27.23)	46.0 (23.67)	44.5 (25.01)
Median	40.0	50.0	40.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100
WPAI - Overall Work Impairment (%)			
n	107	196	303
Mean (SD)	51.2779 (31.8237)	55.8152 (28.2059)	54.2129 (29.5615)
Median	50.0000	60.0000	55.0000
Min, Max	0.000, 100.000	0.000, 100.000	0.000, 100.000

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT1 Population)

Variable	Placebo (N=174)	UPA 45 mg QD (N=341)	Total (N=515)
WPAI - Activity Impairment (%)			
n	171	332	503
Mean (SD)	48.1 (27.61)	51.7 (24.76)	50.5 (25.79)
Median	50.0	50.0	50.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100
Ulcerative Colitis Symptoms Questionnaire (UC-SQ)			
n	171	331	502
Mean (SD)	31.8 (11.61)	32.5 (11.03)	32.3 (11.23)
Median	31.0	32.0	32.0
Min, Max	2, 59	3, 63	2, 63

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-11.

[redacted]20[redacted] 15:50 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-675
R&D/21/0078 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.2 3.36.1

Proportion of Subjects with Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 16 (NRI-C)
(ITT2 Population)

Strata Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n
All				
Placebo/UPA 45 mg QD	113	73 (64.5)	[55.6, 73.3]	2
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	66	30 (45.5)	[33.4, 57.5]	2

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-12.

[redacted]20[redacted] 06:37 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-234 SUBSTUDY 3 (CUTOFF [redacted]20[redacted])
R&D/21/0503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.1 3.1.1

Demographic Characteristics
(ITT_A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
Sex - n (%)				
Female	64 (43.0)	53 (35.8)	68 (44.2)	185 (41.0)
Male	85 (57.0)	95 (64.2)	86 (55.8)	266 (59.0)
Age (years)				
n	149	148	154	451
Mean (SD)	43.3 (14.37)	42.6 (14.10)	42.6 (14.75)	42.8 (14.38)
Median	40.0	40.0	41.0	41.0
Min, Max	17, 75	21, 75	17, 76	17, 76
Age Group 1 - n (%)				
< 18 years	1 (0.7)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
>= 18 years - < 40 years	68 (45.6)	67 (45.3)	69 (44.8)	204 (45.2)
>= 40 years - < 65 years	68 (45.6)	68 (45.9)	69 (44.8)	205 (45.5)
>= 65 years	12 (8.1)	13 (8.8)	15 (9.7)	40 (8.9)
Age Group 2 - n (%)				
<= Median (42.0 years)	79 (53.0)	84 (56.8)	82 (53.2)	245 (54.3)
> Median (42.0 years)	70 (47.0)	64 (43.2)	72 (46.8)	206 (45.7)

Note: ITT A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1.1

Demographic Characteristics
(ITT A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
Body Weight (kg)				
n	149	148	154	451
Mean (SD)	72.2 (18.16)	74.4 (20.60)	73.1 (20.77)	73.2 (19.87)
Median	70.0	71.5	68.8	69.9
Min, Max	38.2, 169.2	41.9, 172.0	37.1, 137.0	37.1, 172.0
Body Weight - Female (kg)				
n	64	53	68	185
Mean (SD)	64.2 (14.93)	66.5 (18.21)	64.1 (20.51)	64.8 (18.01)
Median	61.2	63.0	60.4	61.0
Min, Max	38.2, 124.3	41.9, 127.0	37.1, 135.0	37.1, 135.0
Body Weight - Male (kg)				
n	85	95	86	266
Mean (SD)	78.2 (18.15)	78.9 (20.61)	80.3 (18.09)	79.1 (19.00)
Median	76.4	76.7	82.3	78.0
Min, Max	45.2, 169.2	45.1, 172.0	46.8, 137.0	45.1, 172.0
Weight Group - n (%)				
<= Median (70.2 kg)	77 (51.7)	71 (48.0)	85 (55.2)	233 (51.7)
> Median (70.2 kg)	72 (48.3)	77 (52.0)	69 (44.8)	218 (48.3)

Note: ITT A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1.1

Demographic Characteristics
(ITT A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
Height (cm)				
n	149	148	153	450
Mean (SD)	169.7 (10.23)	170.4 (11.22)	169.3 (10.44)	169.8 (10.62)
Median	170.0	171.0	169.0	170.0
Min, Max	145.0, 192.0	135.0, 195.0	137.2, 193.0	135.0, 195.0
Height - Female (cm)				
n	64	53	68	185
Mean (SD)	161.5 (7.08)	161.4 (8.31)	161.8 (7.75)	161.5 (7.66)
Median	162.0	160.0	162.5	162.0
Min, Max	145.0, 177.0	135.0, 180.0	137.2, 178.0	135.0, 180.0
Height - Male (cm)				
n	85	95	85	265
Mean (SD)	175.9 (7.52)	175.5 (9.30)	175.3 (8.19)	175.6 (8.38)
Median	176.0	175.3	175.0	175.3
Min, Max	160.0, 192.0	153.3, 195.0	155.4, 193.0	153.3, 195.0
Body Mass Index (kg/m^2)				
n	149	148	153	450
Mean (SD)	25.0 (5.35)	25.5 (5.93)	25.3 (6.52)	25.2 (5.95)
Median	23.8	24.2	23.9	24.0
Min, Max	15.9, 49.2	16.2, 48.5	15.8, 56.4	15.8, 56.4

Note: ITT A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1.1

Demographic Characteristics
(ITT A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
Body Mass Index Group - n (%)				
Normal: < 25 kg/m^2	89 (59.7)	88 (59.5)	83 (54.2)	260 (57.8)
Overweight: >= 25 - 30 kg/m^2	36 (24.2)	30 (20.3)	43 (28.1)	109 (24.2)
Obese: >= 30 kg/m^2	24 (16.1)	30 (20.3)	27 (17.6)	81 (18.0)
Missing	0	0	1	1
Ethnicity - n (%)				
HISPANIC OR LATINO	7 (4.7)	13 (8.8)	9 (5.8)	29 (6.4)
NOT HISPANIC OR LATINO	142 (95.3)	135 (91.2)	145 (94.2)	422 (93.6)
Race - n (%)				
WHITE	93 (62.4)	97 (65.5)	101 (65.6)	291 (64.5)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	6 (4.0)	7 (4.7)	3 (1.9)	16 (3.5)
ASIAN	42 (28.2)	44 (29.7)	48 (31.2)	134 (29.7)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (0.7)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
MULTIPLE	7 (4.7)	0	1 (0.6)	8 (1.8)

Note: ITT A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1.1

Demographic Characteristics
(ITT A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
Region - n (%)				
US	32 (21.5)	26 (17.6)	30 (19.5)	88 (19.5)
EX-US	117 (78.5)	122 (82.4)	124 (80.5)	363 (80.5)
Tobacco $ - n (%)				
Current	17 (11.4)	10 (6.8)	15 (9.7)	42 (9.3)
Former	50 (33.6)	55 (37.2)	50 (32.5)	155 (34.4)
Never	82 (55.0)	83 (56.1)	89 (57.8)	254 (56.3)
Unknown	0	0	0	0
Alcohol $ - n (%)				
Current	70 (47.3)	68 (46.6)	68 (44.4)	206 (46.1)
Former	20 (13.5)	19 (13.0)	24 (15.7)	63 (14.1)
Never	58 (39.2)	59 (40.4)	61 (39.9)	178 (39.8)
Unknown	1	2	1	4

Note: ITT A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

表 2.7.3.6-13.

[redacted]20[redacted] 20:57 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-234 SUBSTUDY 3 (CUTOFF [redacted]20[redacted])
R&D/21/0503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT_A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
Disease Duration (years)				
n	149	148	154	451
Mean (SD)	8.748 (7.9964)	8.915 (8.0973)	8.214 (7.6173)	8.620 (7.8909)
Median	6.170	6.435	6.035	6.170
Min, Max	0.17, 47.96	0.09, 44.33	0.05, 35.26	0.05, 47.96
Disease Duration Group 1 - n (%)				
<= 3 years	41 (27.5)	42 (28.4)	53 (34.4)	136 (30.2)
> 3 years	108 (72.5)	106 (71.6)	101 (65.6)	315 (69.8)
Disease Duration Group 2 - n (%)				
<= Median (6.1 years)	74 (49.7)	73 (49.3)	78 (50.6)	225 (49.9)
> Median (6.1 years)	75 (50.3)	75 (50.7)	76 (49.4)	226 (50.1)
Disease Extent - n (%)				
Rectosigmoid	0	0	0	0
Left-sided	79 (53.0)	66 (44.6)	68 (44.2)	213 (47.2)
Extensive/Pancolitis	70 (47.0)	82 (55.4)	86 (55.8)	238 (52.8)

Note: ITT A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT_A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
Bio-IR Status - n (%)				
Bio-IR	81 (54.4)	71 (48.0)	73 (47.4)	225 (49.9)
Non-Bio-IR	68 (45.6)	77 (52.0)	81 (52.6)	226 (50.1)
Prior Exposure to Biologic Therapy for Non-Bio-IR - n (%) $				
Yes	3 (4.4)	2 (2.6)	4 (4.9)	9 (4.0)
No	65 (95.6)	75 (97.4)	77 (95.1)	217 (96.0)
Number of Prior Biologic Treatments for Bio-IR - n (%) &				
<= 1	28 (34.6)	28 (39.4)	31 (42.5)	87 (38.7)
> 1	53 (65.4)	43 (60.6)	42 (57.5)	138 (61.3)
Prior Exposure to Anti-TNF - n (%)				
Yes	72 (48.3)	68 (45.9)	69 (44.8)	209 (46.3)
No	77 (51.7)	80 (54.1)	85 (55.2)	242 (53.7)

Note: ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT_A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
Baseline Corticosteroid Use - n (%)				
Yes	60 (40.3)	55 (37.2)	57 (37.0)	172 (38.1)
No	89 (59.7)	93 (62.8)	97 (63.0)	279 (61.9)
Baseline Immunosuppressant Use - n (%)				
Yes	0	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.4)
No	149 (100)	147 (99.3)	153 (99.4)	449 (99.6)
Baseline Aminosalicylates Use - n (%)				
Yes	99 (66.4)	99 (66.9)	106 (68.8)	304 (67.4)
No	50 (33.6)	49 (33.1)	48 (31.2)	147 (32.6)
Average Stool Frequency Subscore				
n	149	148	152	449
Mean (SD)	2.58 (0.658)	2.46 (0.708)	2.58 (0.628)	2.54 (0.666)
Median	3.00	2.70	3.00	3.00
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	1.0, 3.0	0.0, 3.0

Note: ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT_A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
Average Rectal Bleeding Subscore				
n	149	148	152	449
Mean (SD)	1.76 (1.024)	1.84 (1.024)	1.81 (1.021)	1.80 (1.021)
Median	1.70	2.00	2.00	2.00
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Physician's Global Assessment Subscore				
n	149	148	154	451
Mean (SD)	2.3 (0.54)	2.3 (0.51)	2.3 (0.53)	2.3 (0.53)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Endoscopy Subscores				
n	149	148	154	451
Mean (SD)	2.7 (0.48)	2.7 (0.47)	2.7 (0.48)	2.7 (0.47)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0
Min, Max	2, 3	2, 3	1, 3	1, 3
Partial Mayo Score				
n	149	148	152	449
Mean (SD)	6.67 (1.291)	6.58 (1.319)	6.72 (1.371)	6.66 (1.326)
Median	6.70	6.70	6.70	6.70
Min, Max	3.7, 9.0	3.0, 9.0	3.0, 9.0	3.0, 9.0

Note: ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT_A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
Adapted Mayo Score				
n	149	148	152	449
Mean (SD)	7.00 (1.231)	6.98 (1.201)	7.08 (1.301)	7.02 (1.243)
Median	7.00	7.00	7.00	7.00
Min, Max	4.0, 9.0	5.0, 9.0	3.3, 9.0	3.3, 9.0
Baseline Adapted Mayo Score - n (%)				
<= 7	87 (58.4)	89 (60.1)	88 (57.9)	264 (58.8)
> 7	62 (41.6)	59 (39.9)	64 (42.1)	185 (41.2)
Missing	0	0	2	2
Full Mayo Score				
n	149	148	152	449
Mean (SD)	9.33 (1.404)	9.25 (1.391)	9.42 (1.498)	9.33 (1.431)
Median	9.30	9.00	9.30	9.30
Min, Max	6.3, 12.0	6.0, 12.0	6.0, 12.0	6.0, 12.0
Baseline Full Mayo Score - n (%)				
<= 9	74 (49.7)	75 (50.7)	73 (48.0)	222 (49.4)
> 9	75 (50.3)	73 (49.3)	79 (52.0)	227 (50.6)
Missing	0	0	2	2

Note: ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT_A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
hs-CRP (mg/L)				
n	149	148	154	451
Mean (SD)	9.827 (15.8896)	8.362 (12.4433)	8.626 (14.7480)	8.936 (14.4213)
Median	4.250	3.810	4.080	4.100
Min, Max	0.20, 105.00	0.20, 83.30	0.20, 107.00	0.20, 107.00
Baseline hs-CRP - n (%)				
<= 5 mg/L	81 (54.4)	84 (56.8)	88 (57.1)	253 (56.1)
> 5 mg/L	68 (45.6)	64 (43.2)	66 (42.9)	198 (43.9)
Fecal Calprotectin (mg/kg)				
n	127	130	129	386
Mean (SD)	3620.3 (5222.27)	3141.7 (4694.00)	2737.3 (4326.71)	3164.0 (4760.45)
Median	1991.0	1718.0	1465.0	1658.5
Min, Max	30, 28800	30, 28800	30, 28800	30, 28800
IBDQ Score - Bowel				
n	148	148	152	448
Mean (SD)	37.0 (9.71)	37.7 (10.67)	36.7 (10.60)	37.1 (10.33)
Median	36.0	37.0	36.0	36.0
Min, Max	15, 62	14, 66	14, 66	14, 66

Note: ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT_A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
IBDQ Score - Emotional				
n	148	148	152	448
Mean (SD)	48.1 (13.96)	48.7 (15.26)	48.2 (14.39)	48.3 (14.51)
Median	48.0	49.0	48.0	48.0
Min, Max	19, 79	18, 82	18, 83	18, 83
IBDQ Score - Social				
n	148	148	152	448
Mean (SD)	20.1 (7.71)	21.3 (7.80)	18.9 (7.85)	20.1 (7.83)
Median	19.5	21.5	18.0	20.0
Min, Max	6, 35	5, 35	5, 35	5, 35
IBDQ Score - Systemic				
n	148	148	152	448
Mean (SD)	17.4 (5.59)	18.0 (6.05)	17.4 (6.17)	17.6 (5.94)
Median	17.0	18.0	17.0	17.0
Min, Max	6, 32	5, 35	5, 35	5, 35
IBDQ Score - Total				
n	148	148	152	448
Mean (SD)	122.6 (33.44)	125.8 (35.93)	121.3 (34.95)	123.2 (34.76)
Median	121.0	127.0	119.5	123.0
Min, Max	57, 202	52, 218	43, 206	43, 218

Note: ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT_A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
SF-36 V2 Physical Functioning Scale				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	46.8990 (8.2235)	47.9979 (8.9294)	47.0217 (7.8379)	47.3043 (8.3350)
Median	47.9730	49.8869	47.9730	49.8848
Min, Max	19.264, 57.543	23.091, 57.543	19.264, 57.543	19.264, 57.543
SF-36 V2 Role-Physical Scale				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	40.5117 (10.0965)	41.1495 (10.0978)	39.8606 (9.9201)	40.5030 (10.0290)
Median	39.1918	39.1918	39.1918	39.1918
Min, Max	21.228, 57.200	21.200, 57.155	21.228, 57.200	21.200, 57.200
SF-36 V2 Bodily Pain Scale				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	43.0604 (8.2228)	42.1454 (9.1827)	41.7730 (9.0025)	42.3226 (8.8107)
Median	42.4424	42.2408	38.2087	42.2408
Min, Max	25.709, 62.000	21.677, 62.000	21.677, 61.998	21.677, 62.000
SF-36 V2 General Health Scale				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	38.1635 (9.3468)	38.3913 (8.7495)	38.5461 (7.7041)	38.3682 (8.6031)
Median	36.5437	37.9701	37.9701	37.9701
Min, Max	21.328, 66.500	18.950, 62.696	21.328, 60.318	18.950, 66.500

Note: ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT_A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
SF-36 V2 Vitality Scale				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	40.9968 (9.8445)	42.2804 (10.1106)	40.8729 (10.3517)	41.3799 (10.1034)
Median	40.7151	40.7151	40.7151	40.7151
Min, Max	22.892, 70.420	22.892, 70.420	22.892, 70.420	22.892, 70.420
SF-36 V2 Social Functioning Scale				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	39.4200 (10.4770)	40.8083 (11.3905)	38.6804 (10.9844)	39.6298 (10.9683)
Median	37.2865	42.2997	37.2865	37.2865
Min, Max	17.234, 57.339	17.234, 57.339	17.234, 57.339	17.234, 57.339
SF-36 V2 Role-Emotional Scale				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	42.7830 (10.6663)	44.3588 (10.3030)	43.3486 (10.6785)	43.4958 (10.5479)
Median	43.9821	45.7229	45.7229	45.7229
Min, Max	17.869, 56.200	14.387, 56.200	14.387, 56.200	14.387, 56.200
SF-36 V2 Mental Health Scale				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	41.8366 (9.8800)	42.6660 (10.6262)	41.5646 (10.6663)	42.0193 (10.3862)
Median	43.0196	43.0098	40.4036	43.0000
Min, Max	14.243, 61.332	16.859, 61.332	11.600, 63.948	11.600, 63.948

Note: ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT_A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
SF-36 V2 Physical Component Summary				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	43.2047 (7.9326)	43.2010 (7.9117)	42.6683 (7.4926)	43.0223 (7.7664)
Median	43.2086	43.8090	42.7173	43.3050
Min, Max	23.427, 60.485	21.120, 57.664	18.192, 61.215	18.192, 61.215
SF-36 V2 Mental Component Summary				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	40.6827 (9.8399)	42.2002 (10.8182)	40.7391 (10.5555)	41.2042 (10.4140)
Median	40.3888	42.3540	41.4910	41.3581
Min, Max	13.168, 62.573	17.873, 65.037	16.015, 62.397	13.168, 65.037
SF-36 V2 Health Utility Index Score				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	0.6237 (0.0963)	0.6302 (0.1163)	0.6138 (0.1100)	0.6225 (0.1078)
Median	0.6155	0.6160	0.6140	0.6140
Min, Max	0.334, 0.958	0.362, 0.958	0.316, 1.000	0.316, 1.000
EQ-5D-5L - Index Score				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	0.6982 (0.1755)	0.6701 (0.2095)	0.6856 (0.1851)	0.6846 (0.1904)
Median	0.7250	0.7110	0.7110	0.7110
Min, Max	-0.042, 1.000	-0.319, 1.000	-0.199, 1.000	-0.319, 1.000

Note: ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT_A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
EQ-5D-5L - VAS				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	57.7 (20.72)	54.5 (22.21)	53.5 (21.80)	55.2 (21.61)
Median	60.0	57.5	55.0	59.0
Min, Max	10, 100	8, 97	2, 96	2, 100
FACIT-F				
n	147	148	151	446
Mean (SD)	30.2 (11.12)	31.4 (11.54)	29.9 (11.75)	30.5 (11.47)
Median	30.0	33.0	31.0	31.0
Min, Max	3, 52	2, 52	2, 52	2, 52
WPAI - Work Time Missed (%)				
n	97	107	100	304
Mean (SD)	18.0797 (30.0783)	15.2239 (26.3502)	19.0581 (31.0582)	17.3964 (29.1108)
Median	4.7619	0.0000	2.5000	2.5000
Min, Max	0.000, 100.000	0.000, 100.000	0.000, 100.000	0.000, 100.000
WPAI - Impairment While Working (%)				
n	88	101	90	279
Mean (SD)	44.9 (23.44)	42.9 (23.51)	47.1 (23.57)	44.9 (23.49)
Median	50.0	40.0	45.0	50.0
Min, Max	0, 90	0, 90	0, 100	0, 100

Note: ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.1

Baseline Characteristics
(ITT_A Population)

Variable	Placebo (N=149)	UPA 15 mg QD (N=148)	UPA 30 mg QD (N=154)	Total (N=451)
WPAI - Overall Work Impairment (%)				
n	97	107	100	304
Mean (SD)	53.9792 (27.6130)	50.1793 (27.8592)	56.0641 (27.7605)	53.3276 (27.7669)
Median	51.1864	50.0000	57.5000	51.5932
Min, Max	0.000, 100.000	0.000, 100.000	0.000, 100.000	0.000, 100.000
WPAI - Activity Impairment (%)				
n	148	148	151	447
Mean (SD)	51.8 (25.01)	48.1 (24.86)	52.9 (25.89)	50.9 (25.29)
Median	50.0	50.0	50.0	50.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100
Ulcerative Colitis Symptoms Questionnaire (UC-SQ)				
n	144	146	147	437
Mean (SD)	32.7 (10.48)	31.3 (11.26)	31.9 (11.69)	32.0 (11.14)
Median	32.5	31.0	32.0	32.0
Min, Max	7, 59	2, 58	3, 57	2, 59

Note: ITT_A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-14.

[redacted]20[redacted] 06:37 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-234 SUBSTUDY 3 (CUTOFF [redacted]20[redacted])
R&D/21/0503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.1 3.1.2

Demographic Characteristics
(ITT_B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
Sex - n (%)			
Female	9 (42.9)	7 (29.2)	16 (35.6)
Male	12 (57.1)	17 (70.8)	29 (64.4)
Age (years)			
n	21	24	45
Mean (SD)	39.6 (11.88)	50.0 (14.50)	45.2 (14.19)
Median	42.0	48.5	46.0
Min, Max	21, 58	26, 71	21, 71
Age Group 1 - n (%)			
< 18 years	0	0	0
>= 18 years - < 40 years	9 (42.9)	6 (25.0)	15 (33.3)
>= 40 years - < 65 years	12 (57.1)	13 (54.2)	25 (55.6)
>= 65 years	0	5 (20.8)	5 (11.1)
Age Group 2 - n (%)			
<= Median (42.0 years)	11 (52.4)	7 (29.2)	18 (40.0)
> Median (42.0 years)	10 (47.6)	17 (70.8)	27 (60.0)

Note: ITT B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1.2

Demographic Characteristics
(ITT B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
Body Weight (kg)			
n	21	24	45
Mean (SD)	71.5 (15.11)	77.6 (16.48)	74.8 (15.98)
Median	71.0	72.7	72.2
Min, Max	44.0, 92.1	52.5, 128.6	44.0, 128.6
Body Weight - Female (kg)			
n	9	7	16
Mean (SD)	64.5 (14.97)	67.4 (10.72)	65.8 (12.95)
Median	69.6	65.5	67.2
Min, Max	44.0, 89.4	52.5, 83.2	44.0, 89.4
Body Weight - Male (kg)			
n	12	17	29
Mean (SD)	76.7 (13.53)	81.8 (16.83)	79.7 (15.51)
Median	81.5	75.0	80.0
Min, Max	51.1, 92.1	64.5, 128.6	51.1, 128.6
Weight Group - n (%)			
<= Median (70.2 kg)	9 (42.9)	9 (37.5)	18 (40.0)
> Median (70.2 kg)	12 (57.1)	15 (62.5)	27 (60.0)

Note: ITT B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1.2

Demographic Characteristics
(ITT B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
Height (cm)			
n	21	24	45
Mean (SD)	174.1 (8.86)	171.2 (8.72)	172.5 (8.81)
Median	174.2	172.3	174.0
Min, Max	157.0, 194.0	154.9, 184.9	154.9, 194.0
Height - Female (cm)			
n	9	7	16
Mean (SD)	168.3 (7.25)	160.8 (5.07)	165.0 (7.29)
Median	168.0	163.0	165.1
Min, Max	157.0, 180.5	154.9, 167.6	154.9, 180.5
Height - Male (cm)			
n	12	17	29
Mean (SD)	178.4 (7.53)	175.4 (5.77)	176.7 (6.60)
Median	178.5	177.0	177.8
Min, Max	163.2, 194.0	163.9, 184.9	163.2, 194.0
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	21	24	45
Mean (SD)	23.5 (4.05)	26.4 (4.79)	25.0 (4.66)
Median	24.5	24.9	24.7
Min, Max	16.2, 29.7	20.9, 37.6	16.2, 37.6

Note: ITT B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1.2

Demographic Characteristics
(ITT B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
Body Mass Index Group - n (%)			
Normal: < 25 kg/m^2	13 (61.9)	12 (50.0)	25 (55.6)
Overweight: >= 25 - 30 kg/m^2	8 (38.1)	7 (29.2)	15 (33.3)
Obese: >= 30 kg/m^2	0	5 (20.8)	5 (11.1)
Ethnicity - n (%)			
HISPANIC OR LATINO	2 (9.5)	0	2 (4.4)
NOT HISPANIC OR LATINO	19 (90.5)	24 (100)	43 (95.6)
Race - n (%)			
WHITE	17 (81.0)	16 (66.7)	33 (73.3)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2 (9.5)	1 (4.2)	3 (6.7)
ASIAN	2 (9.5)	7 (29.2)	9 (20.0)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
MULTIPLE	0	0	0

Note: ITT B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.1.2

Demographic Characteristics
(ITT B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
Region - n (%)			
US	3 (14.3)	6 (25.0)	9 (20.0)
EX-US	18 (85.7)	18 (75.0)	36 (80.0)
Tobacco $ - n (%)			
Current	2 (9.5)	4 (16.7)	6 (13.3)
Former	5 (23.8)	9 (37.5)	14 (31.1)
Never	14 (66.7)	11 (45.8)	25 (55.6)
Unknown	0	0	0
Alcohol $ - n (%)			
Current	7 (33.3)	11 (47.8)	18 (40.9)
Former	5 (23.8)	2 (8.7)	7 (15.9)
Never	9 (42.9)	10 (43.5)	19 (43.2)
Unknown	0	1	1

Note: ITT B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

表 2.7.3.6-15.

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITT_B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
Disease Duration (years)			
n	21	24	45
Mean (SD)	8.429 (7.2407)	6.863 (5.6680)	7.594 (6.4225)
Median	7.570	5.265	5.330
Min, Max	0.57, 24.40	0.30, 23.17	0.30, 24.40
Disease Duration Group 1 - n (%)			
<= 3 years	8 (38.1)	5 (20.8)	13 (28.9)
> 3 years	13 (61.9)	19 (79.2)	32 (71.1)
Disease Duration Group 2 - n (%)			
<= Median (6.1 years)	10 (47.6)	14 (58.3)	24 (53.3)
> Median (6.1 years)	11 (52.4)	10 (41.7)	21 (46.7)
Disease Extent - n (%)			
Rectosigmoid	0	0	0
Left-sided	10 (47.6)	11 (45.8)	21 (46.7)
Extensive/Pancolitis	11 (52.4)	13 (54.2)	24 (53.3)

Note: ITT B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITT_B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
Bio-IR Status - n (%)			
Bio-IR	15 (71.4)	17 (70.8)	32 (71.1)
Non-Bio-IR	6 (28.6)	7 (29.2)	13 (28.9)
Prior Exposure to Biologic Therapy for Non-Bio-IR - n (%) $			
Yes	0	0	0
No	6 (100)	7 (100)	13 (100)
Number of Prior Biologic Treatments for Bio-IR - n (%) &			
<= 1	7 (46.7)	5 (29.4)	12 (37.5)
> 1	8 (53.3)	12 (70.6)	20 (62.5)
Prior Exposure to Anti-TNF - n (%)			
Yes	14 (66.7)	16 (66.7)	30 (66.7)
No	7 (33.3)	8 (33.3)	15 (33.3)

Note: ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITT_B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
Baseline Corticosteroid Use - n (%)			
Yes	11 (52.4)	11 (45.8)	22 (48.9)
No	10 (47.6)	13 (54.2)	23 (51.1)
Baseline Immunosuppressant Use - n (%)			
Yes	1 (4.8)	1 (4.2)	2 (4.4)
No	20 (95.2)	23 (95.8)	43 (95.6)
Baseline Aminosalicylates Use - n (%)			
Yes	12 (57.1)	12 (50.0)	24 (53.3)
No	9 (42.9)	12 (50.0)	21 (46.7)
Average Stool Frequency Subscore			
n	21	24	45
Mean (SD)	2.68 (0.465)	2.86 (0.310)	2.78 (0.397)
Median	3.00	3.00	3.00
Min, Max	1.3, 3.0	2.0, 3.0	1.3, 3.0

Note: ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITT_B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
Average Rectal Bleeding Subscore			
n	21	24	45
Mean (SD)	1.20 (1.006)	1.68 (1.030)	1.45 (1.036)
Median	1.00	2.00	1.00
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Physician's Global Assessment Subscore			
n	21	24	45
Mean (SD)	2.3 (0.58)	2.3 (0.55)	2.3 (0.56)
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 3	1, 3	1, 3
Endoscopy Subscores			
n	21	24	45
Mean (SD)	2.8 (0.44)	2.8 (0.41)	2.8 (0.42)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	2, 3	2, 3	2, 3
Partial Mayo Score			
n	21	24	45
Mean (SD)	6.21 (1.405)	6.83 (1.287)	6.54 (1.364)
Median	6.30	7.00	6.40
Min, Max	3.6, 9.0	4.3, 9.0	3.6, 9.0

Note: ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITT_B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
Adapted Mayo Score			
n	21	24	45
Mean (SD)	6.64 (1.114)	7.33 (1.251)	7.01 (1.226)
Median	6.70	7.50	7.00
Min, Max	5.0, 9.0	5.0, 9.0	5.0, 9.0
Baseline Adapted Mayo Score - n (%)			
<= 7	14 (66.7)	12 (50.0)	26 (57.8)
> 7	7 (33.3)	12 (50.0)	19 (42.2)
Full Mayo Score			
n	21	24	45
Mean (SD)	8.97 (1.506)	9.62 (1.471)	9.32 (1.506)
Median	9.30	9.65	9.30
Min, Max	6.6, 12.0	7.0, 12.0	6.6, 12.0
Baseline Full Mayo Score - n (%)			
<= 9	10 (47.6)	11 (45.8)	21 (46.7)
> 9	11 (52.4)	13 (54.2)	24 (53.3)

Note: ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITT_B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
hs-CRP (mg/L)			
n	21	24	45
Mean (SD)	5.224 (6.2619)	7.665 (6.2986)	6.526 (6.3307)
Median	4.080	6.615	4.970
Min, Max	0.20, 23.80	0.20, 23.40	0.20, 23.80
Baseline hs-CRP - n (%)			
<= 5 mg/L	15 (71.4)	9 (37.5)	24 (53.3)
> 5 mg/L	6 (28.6)	15 (62.5)	21 (46.7)
Fecal Calprotectin (mg/kg)			
n	20	23	43
Mean (SD)	3688.7 (4418.22)	2828.3 (4262.57)	3228.5 (4305.43)
Median	2046.0	1226.0	1696.0
Min, Max	50, 16991	84, 15429	50, 16991
IBDQ Score - Bowel			
n	20	24	44
Mean (SD)	35.4 (9.91)	37.0 (12.37)	36.3 (11.22)
Median	35.5	36.5	35.5
Min, Max	21, 62	19, 59	19, 62

Note: ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITT_B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
IBDQ Score - Emotional			
n	20	24	44
Mean (SD)	48.0 (14.36)	49.8 (15.60)	49.0 (14.90)
Median	49.5	51.0	49.5
Min, Max	19, 71	22, 74	19, 74
IBDQ Score - Social			
n	20	24	44
Mean (SD)	16.5 (7.63)	18.8 (7.96)	17.7 (7.81)
Median	13.5	20.5	18.0
Min, Max	5, 34	6, 34	5, 34
IBDQ Score - Systemic			
n	20	24	44
Mean (SD)	17.7 (7.04)	18.0 (6.66)	17.9 (6.76)
Median	16.5	17.5	17.0
Min, Max	8, 30	8, 30	8, 30
IBDQ Score - Total			
n	20	24	44
Mean (SD)	117.6 (32.53)	123.6 (40.08)	120.8 (36.55)
Median	119.0	133.0	122.0
Min, Max	54, 169	57, 190	54, 190

Note: ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITT_B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
SF-36 V2 Physical Functioning Scale			
n	19	24	43
Mean (SD)	43.7421 (11.7043)	46.1385 (8.3804)	45.0796 (9.9307)
Median	44.1472	47.9730	47.9728
Min, Max	19.264, 57.543	23.091, 57.543	19.264, 57.543
SF-36 V2 Role-Physical Scale			
n	19	24	43
Mean (SD)	38.1281 (10.9331)	37.9755 (12.6151)	38.0429 (11.7636)
Median	36.9463	36.9463	36.9463
Min, Max	21.228, 57.155	21.228, 57.155	21.228, 57.155
SF-36 V2 Bodily Pain Scale			
n	19	24	43
Mean (SD)	41.4768 (11.5718)	41.4512 (10.4398)	41.4625 (10.8201)
Median	42.2408	42.2408	42.2408
Min, Max	21.677, 61.998	21.677, 61.998	21.677, 61.998
SF-36 V2 General Health Scale			
n	19	24	43
Mean (SD)	38.7209 (8.4783)	38.6636 (10.2721)	38.6889 (9.4122)
Median	40.3476	37.2569	37.9701
Min, Max	26.083, 53.186	18.950, 60.318	18.950, 60.318

Note: ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITT_B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
SF-36 V2 Vitality Scale			
n	19	24	43
Mean (SD)	40.5588 (9.7256)	41.8291 (13.1922)	41.2678 (11.6725)
Median	40.7151	40.7151	40.7151
Min, Max	25.863, 55.568	22.892, 61.509	22.892, 61.509
SF-36 V2 Social Functioning Scale			
n	19	24	43
Mean (SD)	36.2311 (11.4049)	36.6598 (11.6696)	36.4704 (11.4178)
Median	37.2865	37.2865	37.2865
Min, Max	17.234, 57.339	17.234, 57.339	17.234, 57.339
SF-36 V2 Role-Emotional Scale			
n	19	24	43
Mean (SD)	43.7072 (10.8448)	40.3552 (13.4643)	41.8363 (12.3498)
Median	45.7229	43.9821	45.7229
Min, Max	17.869, 56.168	14.387, 56.168	14.387, 56.168
SF-36 V2 Mental Health Scale			
n	19	24	43
Mean (SD)	41.6428 (11.5147)	41.0576 (11.3965)	41.3161 (11.3152)
Median	40.4036	41.7116	40.4036
Min, Max	19.475, 63.948	19.475, 61.332	19.475, 63.948

Note: ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITT_B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
SF-36 V2 Physical Component Summary			
n	19	24	43
Mean (SD)	40.5412 (10.6402)	42.2875 (8.7960)	41.5159 (9.5739)
Median	42.5323	41.4888	41.8642
Min, Max	14.214, 58.507	23.820, 56.195	14.214, 58.507
SF-36 V2 Mental Component Summary			
n	19	24	43
Mean (SD)	41.1955 (10.8201)	39.3415 (11.9238)	40.1607 (11.3535)
Median	40.2161	39.9540	40.1653
Min, Max	20.060, 57.615	16.639, 55.956	16.639, 57.615
SF-36 V2 Health Utility Index Score			
n	19	24	43
Mean (SD)	0.5934 (0.1071)	0.6153 (0.1308)	0.6056 (0.1200)
Median	0.6140	0.6255	0.6140
Min, Max	0.374, 0.775	0.383, 0.887	0.374, 0.887
EQ-5D-5L - Index Score			
n	19	24	43
Mean (SD)	0.6497 (0.2315)	0.6876 (0.2242)	0.6709 (0.2255)
Median	0.7110	0.7075	0.7110
Min, Max	0.009, 1.000	0.044, 1.000	0.009, 1.000

Note: ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITT_B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
EQ-5D-5L - VAS			
n	19	24	43
Mean (SD)	53.4 (21.29)	54.4 (19.96)	53.9 (20.32)
Median	55.0	54.5	55.0
Min, Max	10, 85	10, 91	10, 91
FACIT-F			
n	19	24	43
Mean (SD)	30.0 (12.15)	28.8 (13.41)	29.3 (12.73)
Median	31.0	28.5	29.0
Min, Max	6, 46	9, 50	6, 50
WPAI - Work Time Missed (%)			
n	13	13	26
Mean (SD)	18.5097 (28.4041)	23.7048 (36.8613)	21.1072 (32.3493)
Median	9.0909	3.0303	6.0606
Min, Max	0.000, 100.000	0.000, 100.000	0.000, 100.000
WPAI - Impairment While Working (%)			
n	12	11	23
Mean (SD)	50.8 (22.34)	33.6 (20.14)	42.6 (22.61)
Median	60.0	30.0	40.0
Min, Max	0, 80	10, 70	0, 80

Note: ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITT_B Population)

Variable	UPA 15 mg QD (N=21)	UPA 30 mg QD (N=24)	Total (N=45)
WPAI - Overall Work Impairment (%)			
n	13	13	26
Mean (SD)	60.4201 (23.5611)	49.9109 (29.2521)	55.1655 (26.5689)
Median	60.0000	47.5000	60.0000
Min, Max	0.000, 100.000	10.000, 100.000	0.000, 100.000
WPAI - Activity Impairment (%)			
n	19	24	43
Mean (SD)	59.5 (28.77)	52.5 (26.42)	55.6 (27.37)
Median	60.0	50.0	50.0
Min, Max	0, 100	0, 90	0, 100
Ulcerative Colitis Symptoms Questionnaire (UC-SQ)			
n	19	24	43
Mean (SD)	35.1 (11.54)	34.2 (11.70)	34.6 (11.50)
Median	35.0	35.5	35.0
Min, Max	13, 56	17, 57	13, 57

Note: ITT_B population comprises randomized and treated subjects with 16-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled in Cohort 3. Subjects who have completed by the cutoff date, or who could potentially have completed if not prematurely discontinued from the study by the cutoff date have been considered in this table.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-16.

[redacted]20[redacted] 08:37 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-234 SUBSTUDY 3 (CUTOFF [redacted]20[redacted])
R&D/21/0503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.2 3.1.1

Proportion of Subjects Achieving Clinical Remission per Partial Mayo Score and Corticosteroid Free Over Time among Subjects Taking Corticosteroid at Baseline in the Induction Study (NRI-C)
(ITT A Population)

Visit / Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Adjusted Diff(%)	[95% CI]#	P-value@
Week 4								
Placebo	60	13 (21.7)	[11.2, 32.1]	1				
UPA 15 mg QD	55	21 (38.2)	[25.3, 51.0]	0	16.5	16.1	[1.9, 30.3]	0.026*
UPA 30 mg QD	57	18 (31.6)	[19.5, 43.6]	0	9.9	8.5	[-5.5, 22.4]	0.233
Week 8								
Placebo	60	15 (25.0)	[14.0, 36.0]	0				
UPA 15 mg QD	55	30 (54.5)	[41.4, 67.7]	1	29.5	29.9	[14.9, 44.8]	<0.001***
UPA 30 mg QD	57	24 (42.1)	[29.3, 54.9]	0	17.1	16.1	[0.8, 31.5]	0.039*
Week 12								
Placebo	60	19 (31.7)	[19.9, 43.4]	0				
UPA 15 mg QD	55	30 (54.5)	[41.4, 67.7]	0	22.9	22.5	[6.9, 38.2]	0.005**
UPA 30 mg QD	57	26 (45.6)	[32.7, 58.5]	0	13.9	13.1	[-2.9, 29.0]	0.108

Note: Partial Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + physician's global assessment subscore.
Clinical remission per Partial Mayo score is defined as Partial Mayo score <= 2, with no subscore > 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
#,@ 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Bio-IR status (Bio-IR or Non-Bio-IR) at the Baseline of the Induction Study, clinical remission status at Week 0 (yes or no), and corticosteroid use at Week 0 (yes or no)) for the comparison of each upadacitinib treatment group and placebo group. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2 3.1.1

Proportion of Subjects Achieving Clinical Remission per Partial Mayo Score and Corticosteroid Free Over Time among Subjects Taking Corticosteroid at Baseline in the Induction Study (NRI-C)
(ITT_A Population)

Visit / Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Adjusted Diff(%)	[95% CI]#	P-value@
Week 20								
Placebo	60	18 (30.0)	[18.4, 41.6]	0				
UPA 15 mg QD	55	27 (49.1)	[35.9, 62.3]	0	19.1	19.2	[3.8, 34.7]	0.014*
UPA 30 mg QD	57	28 (49.1)	[36.1, 62.1]	1	19.1	19.2	[3.6, 34.8]	0.016*
Week 28								
Placebo	60	14 (23.3)	[12.6, 34.0]	0				
UPA 15 mg QD	55	29 (52.7)	[39.5, 65.9]	0	29.4	31.5	[16.4, 46.6]	<0.001***
UPA 30 mg QD	57	30 (52.6)	[39.7, 65.6]	3	29.3	28.5	[13.3, 43.8]	<0.001***
Week 36								
Placebo	60	11 (18.3)	[8.5, 28.1]	0				
UPA 15 mg QD	55	27 (49.1)	[35.9, 62.3]	0	30.8	30.4	[15.8, 45.0]	<0.001***
UPA 30 mg QD	57	29 (50.9)	[37.9, 63.9]	1	32.5	31.8	[17.0, 46.5]	<0.001***

Note: Partial Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + physician's global assessment subscore.
Clinical remission per Partial Mayo score is defined as Partial Mayo score <= 2, with no subscore > 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT_A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.

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

#,@ 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Bio-IR status (Bio-IR or Non-Bio-IR) at the Baseline of the Induction Study, clinical remission status at Week 0 (yes or no), and corticosteroid use at Week 0 (yes or no)) for the comparison of each upadacitinib treatment group and placebo group. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2 3.1.1

Proportion of Subjects Achieving Clinical Remission per Partial Mayo Score and Corticosteroid Free Over Time among Subjects Taking Corticosteroid at Baseline in the Induction Study (NRI-C)
(ITT_A Population)

Visit / Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI]#	Response Rate Diff Compared to Placebo P-value@
Week 44								
Placebo	60	8 (13.3)	[4.7, 21.9]	0				
UPA 15 mg QD	55	24 (43.6)	[30.5, 56.7]	0	30.3	29.3	[15.4, 43.2]	<0.001***
UPA 30 mg QD	57	30 (52.6)	[39.7, 65.6]	2	39.3	37.9	[23.6, 52.2]	<0.001***
Week 52								
Placebo	60	6 (10.3)	[2.5, 18.2]	1				
UPA 15 mg QD	55	29 (52.7)	[39.5, 65.9]	0	42.4	41.8	[27.5, 56.1]	<0.001***
UPA 30 mg QD	57	35 (61.2)	[48.5, 73.9]	2	50.8	49.4	[35.8, 63.0]	<0.001***

Note: Partial Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + physician's global assessment subscore.
Clinical remission per Partial Mayo score is defined as Partial Mayo score <= 2, with no subscore > 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
ITT A population is defined as the first 450 randomized and treated subjects with 8-week upadacitinib 45 mg QD induction treatment and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. The actual number of subjects in ITT A is 451 due to the tie in enrollment date of subject #450 and #451.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at or after the occurrence of the UC-related rescue medications intercurrent event through the end of the Maintenance Study.

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

#,@ 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for strata (Bio-IR status (Bio-IR or Non-Bio-IR) at the Baseline of the Induction Study, clinical remission status at Week 0 (yes or no), and corticosteroid use at Week 0 (yes or no)) for the comparison of each upadacitinib treatment group and placebo group. If zero frequency occurred, the zero count will be replaced by 0.1 to prevent dividing by zero. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation if there are no missing data due to COVID-19.

* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-17.

[redacted]20[redacted] 13:40 [redacted]
CI NIB (UL
INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY
R&D/20/1311 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 4

TABLE 1.1 1.1

Demographic Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
Sex - n (%)			
Female	124 (37.8)	248 (37.6)	372 (37.7)
Male	204 (62.2)	412 (62.4)	616 (62.3)
Age (years)			
n	328	660	988
Mean (SD)	43.2 (14.50)	42.8 (14.41)	43.0 (14.44)
Median	42.0	41.0	42.0
Min, Max	17, 76	17, 76	17, 76
Age Group 1 - n (%)			
< 18 years	3 (0.9)	6 (0.9)	9 (0.9)
>= 18 years - < 40 years	143 (43.6)	291 (44.1)	434 (43.9)
>= 40 years - < 65 years	152 (46.3)	305 (46.2)	457 (46.3)
>= 65 years	30 (9.1)	58 (8.8)	88 (8.9)
Age Group 2 - n (%)			
<= Median (42.0 years)	167 (50.9)	346 (52.4)	513 (51.9)
> Median (42.0 years)	161 (49.1)	314 (47.6)	475 (48.1)
Ethnicity - n (%)			
HISPANIC OR LATINO	28 (8.5)	54 (8.2)	82 (8.3)
NOT HISPANIC OR LATINO	300 (91.5)	606 (91.8)	906 (91.7)

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 1.1 1.1

Demographic Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
Race - n (%)			
WHITE	224 (68.3)	440 (66.7)	664 (67.2)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10 (3.0)	23 (3.5)	33 (3.3)
ASIAN	87 (26.5)	189 (28.6)	276 (27.9)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	3 (0.9)	0	3 (0.3)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
MULTIPLE	3 (0.9)	7 (1.1)	10 (1.0)
Geographic Region Group 1 - n (%)			
US	64 (19.5)	108 (16.4)	172 (17.4)
EX-US	264 (80.5)	552 (83.6)	816 (82.6)
Geographic Region Group 2 - n (%)			
North America	95 (29.0)	169 (25.6)	264 (26.7)
Western Europe and Oceania	52 (15.9)	142 (21.5)	194 (19.6)
Latin-America	14 (4.3)	26 (3.9)	40 (4.0)
Eastern Europe	76 (23.2)	136 (20.6)	212 (21.5)
Asia	80 (24.4)	165 (25.0)	245 (24.8)
Other	11 (3.4)	22 (3.3)	33 (3.3)
Body Weight (kg)			
n	328	660	988
Mean (SD)	73.9 (19.67)	72.7 (18.06)	73.1 (18.61)
Median	70.3	70.0	70.0
Min, Max	41.0, 170.0	37.1, 172.0	37.1, 172.0
Body Weight - Female (kg)			
n	124	248	372
Mean (SD)	68.0 (17.75)	63.6 (17.37)	65.0 (17.59)
Median	64.2	60.0	61.0
Min, Max	41.0, 124.3	37.1, 154.8	37.1, 154.8

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 1.1 1.1

Demographic Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
Body Weight - Male (kg)			
n	204	412	616
Mean (SD)	77.4 (19.96)	78.1 (16.17)	77.9 (17.50)
Median	74.0	76.6	75.5
Min, Max	44.7, 170.0	43.0, 172.0	43.0, 172.0
Weight Group - n (%)			
<= Median (70.0 kg)	163 (49.7)	332 (50.3)	495 (50.1)
> Median (70.0 kg)	165 (50.3)	328 (49.7)	493 (49.9)
Height (cm)			
n	327	659	986
Mean (SD)	170.0 (9.37)	170.4 (10.13)	170.2 (9.88)
Median	170.0	171.0	170.5
Min, Max	137.2, 193.0	135.0, 198.0	135.0, 198.0
Height - Female (cm)			
n	124	248	372
Mean (SD)	162.8 (7.50)	161.8 (7.48)	162.1 (7.49)
Median	162.5	161.6	162.0
Min, Max	137.2, 180.0	135.0, 185.0	135.0, 185.0
Height - Male (cm)			
n	203	411	614
Mean (SD)	174.4 (7.44)	175.5 (7.73)	175.2 (7.65)
Median	174.0	175.0	175.0
Min, Max	157.5, 193.0	153.3, 198.0	153.3, 198.0

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 1.1 1.1

Demographic Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	327	659	986
Mean (SD)	25.5 (6.29)	24.9 (5.22)	25.1 (5.60)
Median	24.2	24.0	24.0
Min, Max	15.6, 56.4	14.9, 51.1	14.9, 56.4
Body Mass Index Group - n (%)			
Normal: < 25 kg/m^2	180 (55.0)	389 (59.0)	569 (57.7)
Overweight: >= 25 - 30 kg/m^2	83 (25.4)	177 (26.9)	260 (26.4)
Obese: >= 30 kg/m^2	64 (19.6)	93 (14.1)	157 (15.9)
Missing	1	1	2
Tobacco $ - n (%)			
Current	23 (7.0)	65 (9.9)	88 (8.9)
Former	110 (33.6)	206 (31.3)	316 (32.0)
Never	194 (59.3)	388 (58.9)	582 (59.0)
Unknown	1	1	2
Alcohol $ - n (%)			
Current	142 (44.1)	263 (40.3)	405 (41.5)
Former	44 (13.7)	90 (13.8)	134 (13.7)
Never	136 (42.2)	300 (45.9)	436 (44.7)
Unknown	6	7	13

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

表 2.7.3.6-18.

[redacted]20[redacted] 03:19 <[redacted] >
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY
R&D/20/1311 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 1.1__2.1

Baseline Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
Disease Duration (years)			
n	328	660	988
Mean (SD)	8.198 (8.0073)	7.927 (6.8355)	8.017 (7.2426)
Median	5.515	5.935	5.795
Min, Max	0.04, 49.67	0.05, 42.46	0.04, 49.67
Disease Duration Group 1 - n (%)			
<= 3 years	94 (28.7)	193 (29.2)	287 (29.0)
> 3 years	234 (71.3)	467 (70.8)	701 (71.0)
Disease Duration Group 2 - n (%)			
<= Median (5.8 years)	174 (53.0)	320 (48.5)	494 (50.0)
> Median (5.8 years)	154 (47.0)	340 (51.5)	494 (50.0)
Disease Extent - n (%)			
Rectosigmoid	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Left-sided	162 (49.4)	322 (48.8)	484 (49.0)
Extensive/Pancolitis	166 (50.6)	337 (51.1)	503 (50.9)
Bio-IR Status - n (%)			
Bio-IR	167 (50.9)	340 (51.5)	507 (51.3)
Non-Bio-IR	161 (49.1)	320 (48.5)	481 (48.7)

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1.1__2.1

Baseline Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
Prior Exposure to Biologic Therapy for Non-Bio-IR - n (%) $			
Yes	8 (5.0)	7 (2.2)	15 (3.1)
No	153 (95.0)	313 (97.8)	466 (96.9)
Number of Prior Biologic Treatments for Bio-IR - n (%) &			
<= 1	60 (35.9)	123 (36.2)	183 (36.1)
> 1	107 (64.1)	217 (63.8)	324 (63.9)
Prior Exposure to Anti-TNF - n (%)			
Yes	156 (47.6)	326 (49.4)	482 (48.8)
No	172 (52.4)	334 (50.6)	506 (51.2)
Baseline Corticosteroid Use - n (%)			
Yes	133 (40.5)	244 (37.0)	377 (38.2)
No	195 (59.5)	416 (63.0)	611 (61.8)
Baseline Immunosuppressant Use - n (%)			
Yes	6 (1.8)	3 (0.5)	9 (0.9)
No	322 (98.2)	657 (99.5)	979 (99.1)

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1.1__2.1

Baseline Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
Baseline Aminosalicylates Use - n (%)			
Yes	223 (68.0)	453 (68.6)	676 (68.4)
No	105 (32.0)	207 (31.4)	312 (31.6)
Average Stool Frequency Subscore			
n	328	658	986
Mean (SD)	2.58 (0.613)	2.57 (0.626)	2.58 (0.621)
Median	3.00	3.00	3.00
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Average Rectal Bleeding Subscore			
n	328	658	986
Mean (SD)	1.73 (1.022)	1.74 (1.005)	1.73 (1.010)
Median	1.70	1.70	1.70
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Physician's Global Assessment Subscore			
n	328	660	988
Mean (SD)	2.3 (0.54)	2.3 (0.56)	2.3 (0.55)
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 3	0, 3	0, 3
Endoscopy Subscores			
n	328	660	988
Mean (SD)	2.7 (0.46)	2.7 (0.46)	2.7 (0.46)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	2, 3	2, 3	2, 3

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1.1__2.1

Baseline Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
Partial Mayo Score			
n	328	658	986
Mean (SD)	6.66 (1.368)	6.61 (1.353)	6.62 (1.358)
Median	6.60	6.70	6.70
Min, Max	3.0, 9.0	2.0, 9.0	2.0, 9.0
Adapted Mayo Score			
n	328	658	986
Mean (SD)	7.00 (1.204)	7.00 (1.224)	7.00 (1.217)
Median	7.00	7.00	7.00
Min, Max	3.3, 9.0	3.0, 9.0	3.0, 9.0
Baseline Adapted Mayo Score - n (%)			
<= 7	197 (60.1)	400 (60.8)	597 (60.5)
> 7	131 (39.9)	258 (39.2)	389 (39.5)
Missing	0	2	2
Full Mayo Score			
n	328	658	986
Mean (SD)	9.34 (1.439)	9.30 (1.450)	9.31 (1.446)
Median	9.00	9.30	9.30
Min, Max	6.0, 12.0	5.0, 12.0	5.0, 12.0
Baseline Full Mayo Score - n (%)			
<= 9	165 (50.3)	322 (48.9)	487 (49.4)
> 9	163 (49.7)	336 (51.1)	499 (50.6)
Missing	0	2	2

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1.1__2.1

Baseline Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
Partial Adapted Mayo Score			
n	328	658	986
Mean (SD)	4.31 (1.170)	4.31 (1.150)	4.31 (1.156)
Median	4.00	4.00	4.00
Min, Max	0.3, 6.0	0.0, 6.0	0.0, 6.0
Hs-CRP (mg/L)			
n	328	660	988
Mean (SD)	11.458 (20.5379)	9.345 (15.2776)	10.047 (17.2214)
Median	4.685	4.045	4.265
Min, Max	0.20, 179.00	0.20, 107.00	0.20, 179.00
Baseline Hs-CRP - n (%)			
<= 5 mg/L	169 (51.5)	371 (56.2)	540 (54.7)
> 5 mg/L	159 (48.5)	289 (43.8)	448 (45.3)
Fecal Calprotectin (mg/kg)			
n	289	573	862
Mean (SD)	3130.9 (4392.73)	3507.4 (5225.98)	3381.2 (4962.85)
Median	1771.0	1734.0	1740.5
Min, Max	30, 28800	30, 28800	30, 28800
IBDQ Score - Bowel			
n	322	649	971
Mean (SD)	37.2 (10.19)	37.1 (10.63)	37.1 (10.48)
Median	36.0	36.0	36.0
Min, Max	11, 65	13, 66	11, 66

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1.1__2.1

Baseline Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
IBDQ Score - Emotional			
n	322	649	971
Mean (SD)	47.7 (14.72)	48.1 (14.63)	48.0 (14.65)
Median	47.0	49.0	48.0
Min, Max	13, 81	12, 83	12, 83
IBDQ Score - Social			
n	322	649	971
Mean (SD)	19.7 (7.82)	19.6 (7.97)	19.6 (7.92)
Median	20.0	19.0	19.0
Min, Max	5, 35	5, 35	5, 35
IBDQ Score - Systemic			
n	322	649	971
Mean (SD)	17.6 (6.04)	17.8 (6.01)	17.7 (6.02)
Median	18.0	17.0	18.0
Min, Max	5, 31	5, 35	5, 35
IBDQ Score - Total			
n	322	649	971
Mean (SD)	122.2 (34.65)	122.5 (35.47)	122.4 (35.18)
Median	120.0	122.0	121.0
Min, Max	46, 202	40, 218	40, 218
SF-36 V2 Physical Functioning Scale			
n	321	647	968
Mean (SD)	46.8396 (8.8818)	46.9994 (8.4215)	46.9464 (8.5726)
Median	49.8848	47.9730	48.9289
Min, Max	19.264, 57.543	19.264, 57.543	19.264, 57.543

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1.1__2.1

Baseline Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
SF-36 V2 Role-Physical Scale			
n	321	647	968
Mean (SD)	40.4019 (10.3248)	40.1115 (10.1595)	40.2078 (10.2102)
Median	39.1918	39.1918	39.1918
Min, Max	21.228, 57.155	21.228, 57.155	21.228, 57.155
SF-36 V2 Bodily Pain Scale			
n	321	647	968
Mean (SD)	42.5862 (8.9828)	42.3093 (9.4603)	42.4011 (9.3009)
Median	42.2408	42.2408	42.2408
Min, Max	21.677, 61.998	21.677, 61.998	21.677, 61.998
SF-36 V2 General Health Scale			
n	321	647	968
Mean (SD)	37.8042 (8.4562)	37.7651 (8.5516)	37.7781 (8.5157)
Median	36.5437	37.9701	37.9701
Min, Max	18.950, 65.073	18.950, 66.500	18.950, 66.500
SF-36 V2 Vitality Scale			
n	321	647	968
Mean (SD)	41.8349 (10.0590)	41.4130 (10.2797)	41.5529 (10.2038)
Median	40.7151	40.7151	40.7151
Min, Max	22.892, 70.420	22.892, 70.420	22.892, 70.420
SF-36 V2 Social Functioning Scale			
n	321	647	968
Mean (SD)	39.0201 (11.1066)	38.8439 (10.9405)	38.9023 (10.9904)
Median	37.2865	37.2865	37.2865
Min, Max	17.234, 57.339	17.234, 57.339	17.234, 57.339

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1.1__2.1

Baseline Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
SF-36 V2 Role-Emotional Scale			
n	321	647	968
Mean (SD)	42.4039 (11.2186)	42.9246 (11.2263)	42.7519 (11.2206)
Median	42.2412	45.7229	45.7229
Min, Max	14.387, 56.168	14.387, 56.168	14.387, 56.168
SF-36 V2 Mental Health Scale			
n	321	647	968
Mean (SD)	41.5608 (10.6617)	41.5034 (10.5164)	41.5224 (10.5593)
Median	43.0196	40.4036	40.4036
Min, Max	11.627, 63.948	14.243, 63.948	11.627, 63.948
SF-36 V2 Physical Component Summary			
n	321	647	968
Mean (SD)	43.0608 (8.0251)	42.8307 (7.7809)	42.9070 (7.8593)
Median	43.3129	43.1891	43.1918
Min, Max	18.804, 66.865	14.214, 65.368	14.214, 66.865
SF-36 V2 Mental Component Summary			
n	321	647	968
Mean (SD)	40.5536 (10.9886)	40.6317 (10.6100)	40.6058 (10.7314)
Median	41.1221	40.8090	40.8976
Min, Max	12.706, 65.037	9.321, 64.140	9.321, 65.037
SF-36 V2 Health Utility Index Score			
n	321	647	968
Mean (SD)	0.6206 (0.1093)	0.6171 (0.1116)	0.6183 (0.1108)
Median	0.6140	0.6140	0.6140
Min, Max	0.322, 0.916	0.316, 1.000	0.316, 1.000

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1.1__2.1

Baseline Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
EQ-5D-5L - Index Score			
n	321	647	968
Mean (SD)	0.6663 (0.2110)	0.6789 (0.1998)	0.6747 (0.2036)
Median	0.7110	0.7110	0.7110
Min, Max	-0.218, 1.000	-0.319, 1.000	-0.319, 1.000
EQ-5D-5L - VAS			
n	321	647	968
Mean (SD)	55.3 (20.90)	54.0 (20.99)	54.4 (20.96)
Median	59.0	55.0	55.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100
FACIT-F			
n	321	646	967
Mean (SD)	31.5 (11.83)	30.1 (11.74)	30.6 (11.78)
Median	33.0	31.0	31.0
Min, Max	2, 52	1, 52	1, 52
WPAI - Work Time Missed (%)			
n	197	408	605
Mean (SD)	19.2249 (29.4351)	19.5814 (31.0487)	19.4653 (30.5088)
Median	3.5714	3.2258	3.2258
Min, Max	0.000, 100.000	0.000, 100.000	0.000, 100.000
WPAI - Impairment While Working (%)			
n	182	372	554
Mean (SD)	43.5 (25.96)	44.6 (23.58)	44.3 (24.37)
Median	40.0	40.0	40.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1.1__2.1

Baseline Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set)

Variable	Placebo (N=328)	UPA 45 mg QD (N=660)	Total (N=988)
WPAI - Overall Work Impairment (%)			
n	197	408	605
Mean (SD)	52.7782 (29.6338)	53.7867 (28.4101)	53.4583 (28.7936)
Median	52.2727	53.5357	53.3333
Min, Max	0.000, 100.000	0.000, 100.000	0.000, 100.000
WPAI - Activity Impairment (%)			
n	321	647	968
Mean (SD)	49.5 (26.29)	51.6 (25.74)	50.9 (25.93)
Median	50.0	50.0	50.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100
Ulcerative Colitis Symptoms Questionnaire (UC-SQ)			
n	319	642	961
Mean (SD)	31.4 (10.86)	32.3 (11.24)	32.0 (11.12)
Median	31.0	32.0	32.0
Min, Max	2, 60	2, 63	2, 63

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-19.

[redacted]20[redacted] 14:17 [redacted]
UPADACITINIB (UL
INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY
R&D/20/1311 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 1.2 2.4.1

Proportion of Subjects with Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 16 (NRI-C)
(Extended Induction Treatment Analysis Set)

Strata Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n
All				
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	125	60 (48.3)	[39.5, 57.1]	4

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-20.

[redacted]20[redacted] 08:42 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-234 SUBSTUDY 2
R&D/20/1294 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.2 3.36.1 B J

Proportion of Subjects with Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 16 (NRI-C)
(ITT2 Population - Japan Analysis Set)

Strata Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n
All				
Placebo/UPA 45 mg QD	15	9 (60.0)	[35.2, 84.8]	0
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	7	4 (57.1)	[20.5, 93.8]	0

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-21.

[redacted]20[redacted] 12:43 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-675
R&D/21/0078 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.2 3.36.1 J

Proportion of Subjects with Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 16 (NRI-C)
(ITT2 Population - Japan Analysis Set)

Strata Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n
All				
Placebo/UPA 45 mg QD	20	17 (85.0)	[69.4, 100.0]	0
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	7	5 (71.4)	[38.0, 100.0]	0

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-22.

[redacted]20[redacted] 18:39 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY
R&D/20/1311 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 1.2 2.4.1 J

Proportion of Subjects with Clinical Response per Adapted Mayo Score at Week 16 (NRI-C)
(Extended Induction Treatment Analysis Set - Japan Analysis Set)

Strata Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI]&	Missing Due to COVID-19 n
All				
UPA 45 mg QD/UPA 45 mg QD	14	9 (64.3)	[39.2, 89.4]	0

Note: Adapted Mayo score = stool frequency subscore + rectal bleeding subscore + endoscopic subscore.
Clinical response per Adapted Mayo score is defined as decrease in Adapted Mayo score >= 2 points and >= 30% from Baseline, PLUS a decrease in RBS >= 1 or an absolute RBS <= 1.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.
Subjects will be considered as "non-responder" for binary endpoints at and after the UC-related corticosteroids censoring time point through the end of the Induction Study.
& 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-23.

[redacted]20[redacted] 16:03 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-533 (CUTOFF [redacted]20[redacted])
R&D/21/0544 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.1 3.2

Demographic Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2			ITTB2	
	Placebo (N=24)	UPA 15 mg QD (N=96)	UPA 30 mg QD (N=147)	UPA 15 mg QD (N=5)	UPA 30 mg QD (N=24)
Sex - n (%)					
Female	11 (45.8)	33 (34.4)	58 (39.5)	4 (80.0)	9 (37.5)
Male	13 (54.2)	63 (65.6)	89 (60.5)	1 (20.0)	15 (62.5)
Age (years)					
n	24	96	147	5	24
Mean (SD)	45.0 (14.85)	46.2 (14.32)	41.3 (13.69)	40.4 (11.33)	49.2 (15.19)
Median	40.0	46.0	40.0	44.0	48.5
Min, Max	17.0, 75.0	20.0, 72.0	17.0, 76.0	26.0, 51.0	21.0, 71.0
Age Group 1 - n (%)					
< 18 years	1 (4.2)	0	1 (0.7)	0	0
>= 18 years - < 40 years	10 (41.7)	32 (33.3)	70 (47.6)	2 (40.0)	6 (25.0)
>= 40 years - < 65 years	9 (37.5)	52 (54.2)	67 (45.6)	3 (60.0)	13 (54.2)
>= 65 years	4 (16.7)	12 (12.5)	9 (6.1)	0	5 (20.8)
Age Group 2 - n (%)					
<= Median (41.0 years)	13 (54.2)	42 (43.8)	79 (53.7)	2 (40.0)	7 (29.2)
> Median (41.0 years)	11 (45.8)	54 (56.3)	68 (46.3)	3 (60.0)	17 (70.8)

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.2

Demographic Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
Ethnicity - n (%)					
HISPANIC OR LATINO	0	10 (10.4)	5 (3.4)	1 (20.0)	1 (4.2)
NOT HISPANIC OR LATINO	24 (100)	86 (89.6)	142 (96.6)	4 (80.0)	23 (95.8)
Race - n (%)					
WHITE	16 (66.7)	58 (60.4)	93 (63.3)	5 (100)	18 (75.0)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1 (4.2)	5 (5.2)	4 (2.7)	0	1 (4.2)
ASIAN	7 (29.2)	29 (30.2)	48 (32.7)	0	5 (20.8)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	1 (1.0)	1 (0.7)	0	0
MULTIPLE	0	3 (3.1)	1 (0.7)	0	0
Region - n (%)					
US	4 (16.7)	21 (21.9)	27 (18.4)	2 (40.0)	3 (12.5)
EX-US	20 (83.3)	75 (78.1)	120 (81.6)	3 (60.0)	21 (87.5)
Body Weight (kg)					
n	24	96	147	5	24
Mean (SD)	71.5 (14.90)	73.5 (18.50)	73.4 (19.70)	67.1 (10.39)	71.8 (13.43)
Median	70.1	71.4	69.9	69.6	70.8
Min, Max	51.7, 113.1	41.9, 124.3	37.2, 137.0	56.4, 82.0	44.0, 93.0

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.2

Demographic Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
Body Weight - Female (kg)					
n	11	33	58	4	9
Mean (SD)	63.9 (12.13)	67.8 (19.85)	63.0 (17.48)	63.4 (7.21)	64.1 (14.63)
Median	59.8	63.0	60.9	63.8	65.5
Min, Max	51.7, 90.8	41.9, 124.3	37.2, 130.6	56.4, 69.7	44.0, 83.2
Body Weight - Male (kg)					
n	13	63	89	1	15
Mean (SD)	78.0 (14.29)	76.6 (17.15)	80.2 (18.13)	82.0 (-)	76.5 (10.58)
Median	76.4	75.5	80.5	82.0	73.2
Min, Max	55.0, 113.1	45.1, 115.9	46.8, 137.0	82.0, 82.0	59.3, 93.0
Weight Group - n (%)					
<= Median (71.1 kg)	12 (50.0)	47 (49.0)	77 (52.4)	4 (80.0)	13 (54.2)
> Median (71.1 kg)	12 (50.0)	49 (51.0)	70 (47.6)	1 (20.0)	11 (45.8)
Height (cm)					
n	24	96	146	5	24
Mean (SD)	169.9 (10.31)	169.3 (10.48)	170.7 (10.09)	171.6 (9.43)	170.1 (8.88)
Median	169.3	168.0	170.1	171.0	171.3
Min, Max	149.5, 186.0	152.0, 190.0	144.0, 193.0	160.0, 181.6	154.9, 184.1

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.

$ 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]

TABLE 14.1 3.2

Demographic Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
Height - Female (cm)					
n	11	33	58	4	9
Mean (SD)	162.6 (8.08)	160.0 (4.87)	163.1 (7.46)	169.2 (8.79)	161.4 (5.46)
Median	162.0	160.0	163.3	168.1	163.0
Min, Max	149.5, 175.0	152.0, 171.0	144.0, 180.0	160.0, 180.5	154.9, 168.0
Height - Male (cm)					
n	13	63	88	1	15
Mean (SD)	176.1 (7.65)	174.2 (9.23)	175.7 (8.38)	181.6 (-)	175.4 (5.83)
Median	177.7	174.0	175.1	181.6	178.0
Min, Max	162.0, 186.0	153.3, 190.0	155.0, 193.0	181.6, 181.6	163.9, 184.1
Body Mass Index (kg/m^2)					
n	24	96	146	5	24
Mean (SD)	24.6 (3.66)	25.6 (6.01)	24.9 (5.49)	22.7 (2.42)	24.9 (4.63)
Median	23.9	24.3	23.9	22.0	24.9
Min, Max	19.7, 33.2	15.9, 48.5	15.8, 47.4	19.8, 25.6	16.2, 34.2
Body Mass Index Group - n (%)					
Normal: < 25 kg/m^2	13 (54.2)	55 (57.3)	83 (56.8)	4 (80.0)	12 (50.0)
Overweight: >= 25 - 30 kg/m^2	9 (37.5)	20 (20.8)	40 (27.4)	1 (20.0)	9 (37.5)
Obese: >= 30 kg/m^2	2 (8.3)	21 (21.9)	23 (15.8)	0	3 (12.5)
Missing	0	0	1	0	0

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

TABLE 14.1 3.2

Demographic Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
Tobacco $ - n (%)					
Current	3 (12.5)	6 (6.3)	16 (10.9)	0	2 (8.3)
Former	10 (41.7)	30 (31.3)	46 (31.3)	0	9 (37.5)
Never	11 (45.8)	60 (62.5)	85 (57.8)	5 (100)	13 (54.2)
Unknown	0	0	0	0	0
Alcohol $ - n (%)					
Current	14 (58.3)	42 (44.7)	63 (43.2)	2 (40.0)	7 (30.4)
Former	4 (16.7)	10 (10.6)	22 (15.1)	2 (40.0)	3 (13.0)
Never	6 (25.0)	42 (44.7)	61 (41.8)	1 (20.0)	13 (56.5)
Unknown	0	2	1	0	1

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ 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]

表 2.7.3.6-24.

[redacted]20[redacted] 12:37 <[redacted]>
UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
STUDY M14-533 (CUTOFF [redacted]20[redacted])
R&D/21/0544 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
Disease Duration (years)					
n	24	96	147	5	24
Mean (SD)	9.631 (9.0816)	10.236 (9.5416)	8.351 (7.6766)	8.064 (6.3967)	7.987 (6.7444)
Median	7.300	8.095	6.020	10.460	5.520
Min, Max	0.68, 32.49	0.09, 47.96	0.05, 35.26	0.57, 15.21	0.91, 23.17
Disease Duration Group 1 - n (%)					
<= 3 years	9 (37.5)	23 (24.0)	48 (32.7)	2 (40.0)	7 (29.2)
> 3 years	15 (62.5)	73 (76.0)	99 (67.3)	3 (60.0)	17 (70.8)
Disease Duration Group 2 - n (%)					
<= Median (6.3 years)	11 (45.8)	43 (44.8)	75 (51.0)	2 (40.0)	13 (54.2)
> Median (6.3 years)	13 (54.2)	53 (55.2)	72 (49.0)	3 (60.0)	11 (45.8)
Disease Extent - n (%)					
Rectosigmoid	0	0	0	0	0
Left-Sided	19 (79.2)	43 (44.8)	63 (42.9)	2 (40.0)	11 (45.8)
Extensive/Pancolitis	5 (20.8)	53 (55.2)	84 (57.1)	3 (60.0)	13 (54.2)

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
Bio-IR Status - n (%)					
Bio-IR	7 (29.2)	47 (49.0)	63 (42.9)	4 (80.0)	20 (83.3)
Non-Bio-IR	17 (70.8)	49 (51.0)	84 (57.1)	1 (20.0)	4 (16.7)
Prior Exposure to Biologic Therapy for Non-Bio-IR - n (%) $					
Yes	0	3 (6.1)	3 (3.6)	0	0
No	17 (100)	46 (93.9)	81 (96.4)	1 (100)	4 (100)
Number of Prior Biologic Treatments for Bio-IR - n (%) &					
<= 1	2 (28.6)	27 (57.4)	24 (38.1)	2 (50.0)	7 (35.0)
> 1	5 (71.4)	20 (42.6)	39 (61.9)	2 (50.0)	13 (65.0)
Prior Exposure to Anti-TNF - n (%)					
Yes	5 (20.8)	45 (46.9)	59 (40.1)	3 (60.0)	19 (79.2)
No	19 (79.2)	51 (53.1)	88 (59.9)	2 (40.0)	5 (20.8)

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
Baseline Corticosteroid Use - n (%)					
Yes	6 (25.0)	38 (39.6)	53 (36.1)	1 (20.0)	10 (41.7)
No	18 (75.0)	58 (60.4)	94 (63.9)	4 (80.0)	14 (58.3)
Baseline Immunosuppressant Use - n (%)					
Yes	0	0	1 (0.7)	1 (20.0)	1 (4.2)
No	24 (100)	96 (100)	146 (99.3)	4 (80.0)	23 (95.8)
Baseline Aminosalicylates Use - n (%)					
Yes	18 (75.0)	62 (64.6)	102 (69.4)	2 (40.0)	16 (66.7)
No	6 (25.0)	34 (35.4)	45 (30.6)	3 (60.0)	8 (33.3)
Average Stool Frequency Subscore					
n	24	96	146	5	24
Mean (SD)	2.56 (0.634)	2.30 (0.774)	2.57 (0.621)	2.38 (0.370)	2.82 (0.299)
Median	3.00	2.70	3.00	2.30	3.00
Min, Max	1.0, 3.0	0.0, 3.0	1.0, 3.0	2.0, 3.0	2.0, 3.0

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
Average Rectal Bleeding Subscore					
n	24	96	146	5	24
Mean (SD)	1.99 (1.017)	1.74 (1.092)	1.78 (1.044)	1.28 (1.139)	1.33 (0.860)
Median	2.15	1.70	2.00	1.00	1.00
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Physician's Global Assessment Subscore					
n	24	96	147	5	24
Mean (SD)	2.2 (0.56)	2.3 (0.52)	2.3 (0.51)	2.2 (0.45)	2.3 (0.64)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 3	1, 3	1, 3	2, 3	1, 3
Endoscopy Subscores					
n	24	96	147	5	24
Mean (SD)	2.8 (0.44)	2.6 (0.49)	2.7 (0.47)	2.4 (0.55)	2.9 (0.34)
Median	3.0	3.0	3.0	2.0	3.0
Min, Max	2, 3	2, 3	1, 3	2, 3	2, 3
Partial Mayo Score					
n	24	96	146	5	24
Mean (SD)	6.71 (1.628)	6.29 (1.302)	6.65 (1.331)	5.86 (1.626)	6.49 (1.264)
Median	7.00	6.00	6.70	5.00	6.40
Min, Max	3.7, 9.0	3.0, 9.0	3.0, 9.0	4.3, 8.3	3.6, 8.7

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
Adapted Mayo Score					
n	24	96	146	5	24
Mean (SD)	7.30 (1.209)	6.64 (1.234)	7.06 (1.315)	6.06 (1.328)	7.03 (1.072)
Median	7.70	6.30	7.00	5.30	6.85
Min, Max	5.3, 9.0	4.3, 9.0	3.3, 9.0	5.0, 7.7	5.3, 8.7
Baseline Adapted Mayo Score - n (%)					
<= 7	10 (41.7)	69 (71.9)	86 (58.9)	3 (60.0)	14 (58.3)
> 7	14 (58.3)	27 (28.1)	60 (41.1)	2 (40.0)	10 (41.7)
Missing	0	0	1	0	0
Full Mayo Score					
n	24	96	146	5	24
Mean (SD)	9.46 (1.596)	8.89 (1.419)	9.35 (1.457)	8.26 (1.607)	9.36 (1.356)
Median	9.85	9.00	9.30	7.30	9.35
Min, Max	6.7, 12.0	6.0, 12.0	6.0, 12.0	7.0, 10.3	6.6, 11.7
Baseline Full Mayo Score - n (%)					
<= 9	9 (37.5)	64 (66.7)	72 (49.3)	3 (60.0)	10 (41.7)
> 9	15 (62.5)	32 (33.3)	74 (50.7)	2 (40.0)	14 (58.3)
Missing	0	0	1	0	0

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study.
Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
Hs-CRP (mg/L)					
n	24	96	147	5	24
Mean (SD)	4.352 (5.1176)	7.648 (10.6780)	9.088 (16.1325)	5.012 (6.7584)	6.867 (5.7580)
Median	2.470	4.420	3.930	3.500	5.550
Min, Max	0.20, 18.60	0.20, 77.80	0.20, 107.00	0.20, 16.70	0.24, 23.40
Baseline Hs-CRP - n (%)					
<= 5 mg/L	17 (70.8)	52 (54.2)	87 (59.2)	4 (80.0)	11 (45.8)
> 5 mg/L	7 (29.2)	44 (45.8)	60 (40.8)	1 (20.0)	13 (54.2)
Fecal Calprotectin (mg/kg)					
n	21	86	118	5	22
Mean (SD)	2948.4 (3204.90)	3107.3 (5140.68)	2485.5 (3617.43)	2969.0 (3256.06)	3669.5 (5238.06)
Median	1829.0	1686.5	1463.0	2396.0	1649.0
Min, Max	50, 12709	30, 28800	30, 28800	423, 8501	145, 16991
IBDQ Score - Bowel					
n	24	96	144	5	24
Mean (SD)	36.4 (7.93)	39.3 (10.95)	36.8 (9.65)	40.8 (14.62)	36.6 (10.53)
Median	37.0	37.5	36.0	40.0	37.0
Min, Max	24, 51	16, 66	14, 66	23, 62	20, 55

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
IBDQ Score - Emotional					
n	24	96	144	5	24
Mean (SD)	51.4 (11.45)	49.7 (14.72)	49.0 (13.93)	47.0 (9.08)	49.5 (14.65)
Median	54.0	49.5	50.0	50.0	49.0
Min, Max	31, 73	18, 82	18, 83	36, 57	24, 74
IBDQ Score - Social					
n	24	96	144	5	24
Mean (SD)	22.4 (7.27)	21.9 (7.73)	19.8 (7.64)	17.6 (6.66)	18.0 (7.47)
Median	20.5	22.0	20.0	20.0	19.5
Min, Max	11, 34	5, 35	5, 35	9, 26	5, 34
IBDQ Score - Systemic					
n	24	96	144	5	24
Mean (SD)	17.3 (4.45)	18.8 (6.02)	17.5 (5.88)	20.0 (5.61)	18.0 (7.21)
Median	17.5	19.0	17.0	17.0	17.0
Min, Max	9, 28	7, 35	5, 35	16, 29	8, 30
IBDQ Score - Total					
n	24	96	144	5	24
Mean (SD)	127.5 (27.56)	129.6 (35.69)	123.1 (32.75)	125.4 (32.34)	122.0 (36.36)
Median	131.0	131.0	122.0	123.0	127.5
Min, Max	80, 176	57, 218	43, 206	84, 168	60, 190

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2			ITTB2	
	Placebo (N=24)	UPA 15 mg QD (N=96)	UPA 30 mg QD (N=147)	UPA 15 mg QD (N=5)	UPA 30 mg QD (N=24)
SF-36 V2 Physical Functioning Scale					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	47.5735 (8.2938)	47.1149 (9.4075)	47.5035 (8.0728)	49.1209 (6.1424)	45.4764 (10.4580)
Median	50.8439	48.9424	49.8848	49.8848	47.9730
Min, Max	26.9190, 57.5411	19.2640, 57.5427	19.2640, 57.5427	40.3172, 57.5427	19.2640, 57.5427
SF-36 V2 Role-Physical Scale					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	41.6250 (9.7747)	41.9981 (10.1164)	40.4951 (9.2903)	39.6409 (12.0293)	40.0704 (11.7992)
Median	41.4372	41.4372	39.1918	36.9463	39.1918
Min, Max	21.2283, 57.1552	21.2000, 57.1552	21.2283, 57.2000	27.9646, 57.1552	21.2283, 57.1552
SF-36 V2 Bodily Pain Scale					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	45.7349 (6.6786)	42.4459 (8.4510)	41.3804 (8.8602)	44.8213 (11.7194)	43.3102 (10.3541)
Median	46.4745	42.2408	38.2087	46.6761	42.2408
Min, Max	34.1766, 55.5467	21.6771, 62.0000	21.6771, 61.9980	30.5477, 61.9980	26.5156, 61.9980
SF-36 V2 General Health Scale					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	37.5145 (8.7828)	38.9614 (8.9366)	38.8581 (7.7127)	36.2584 (6.5508)	39.3139 (11.1196)
Median	37.9701	37.9701	37.9701	33.2152	40.3476
Min, Max	23.7053, 62.6958	21.3279, 62.6958	21.3278, 60.3184	30.8377, 45.1026	18.9504, 60.3184

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
SF-36 V2 Vitality Scale					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	40.2219 (8.2498)	43.4698 (10.3907)	41.6086 (10.1750)	43.0915 (6.4399)	43.0399 (13.0394)
Median	40.7151	42.2004	40.7151	40.7151	40.7151
Min, Max	25.8626, 58.5382	22.8921, 70.4202	22.8921, 70.4202	37.7446, 52.5972	22.8921, 61.5087
SF-36 V2 Social Functioning Scale					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	41.6737 (9.5016)	41.3069 (10.4293)	39.3189 (10.9895)	37.2865 (7.9266)	38.1584 (11.0718)
Median	42.2997	42.2997	37.2865	37.2865	37.2865
Min, Max	27.2600, 57.3395	17.2335, 57.3395	17.2335, 57.3395	27.2600, 47.3130	22.2468, 57.3395
SF-36 V2 Role-Emotional Scale					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	44.9981 (10.2150)	43.5473 (9.7996)	44.2146 (10.7243)	49.2046 (8.8767)	42.3926 (11.4748)
Median	45.7229	43.9706	45.7229	52.6864	45.7229
Min, Max	24.8325, 56.1681	14.3873, 56.2000	14.3873, 56.2000	35.2777, 56.1681	17.8691, 56.1681
SF-36 V2 Mental Health Scale					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	43.2390 (10.3484)	42.3663 (10.2689)	42.1051 (10.9920)	44.0660 (6.0225)	41.7685 (11.7753)
Median	43.0196	40.4036	43.0196	48.2517	40.4036
Min, Max	14.2434, 61.3318	16.8594, 61.3318	11.6000, 63.9478	35.1715, 48.2517	19.4754, 61.3318

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
SF-36 V2 Physical Component Summary					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	43.7932 (8.2754)	43.6160 (7.8883)	42.7793 (7.0200)	42.2750 (7.2188)	42.9705 (9.8336)
Median	43.3609	43.9485	43.0199	42.6560	42.2054
Min, Max	24.8451, 59.6147	23.9903, 57.6639	18.1918, 57.7292	34.5831, 52.6074	23.8197, 58.5071
SF-36 V2 Mental Component Summary)					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	42.2058 (10.0789)	42.1764 (10.0098)	41.5665 (10.8982)	43.9284 (6.9261)	40.9618 (11.2777)
Median	40.8458	40.8246	42.2633	45.3607	40.1653
Min, Max	20.8061, 62.5729	19.6153, 65.0370	16.0147, 62.3971	34.9324, 51.9256	16.9724, 57.6151
SF-36 V2 Health Utility Index Score					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	0.6448 (0.0664)	0.6321 (0.1147)	0.6192 (0.1106)	0.6526 (0.1112)	0.6275 (0.1237)
Median	0.6240	0.6140	0.6140	0.6150	0.6370
Min, Max	0.540, 0.810	0.334, 0.929	0.316, 1.000	0.506, 0.775	0.395, 0.887
EQ-5D-5L - Index Score)					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	0.7294 (0.1070)	0.7000 (0.1987)	0.6918 (0.1883)	0.7054 (0.0917)	0.7374 (0.1896)
Median	0.7220	0.7320	0.7140	0.7110	0.7210
Min, Max	0.451, 0.906	-0.319, 1.000	-0.199, 1.000	0.596, 0.837	0.169, 1.000

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
EQ-5D-5L - VAS					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	56.5 (19.83)	58.1 (21.01)	54.5 (21.30)	53.2 (14.96)	58.5 (20.10)
Median	60.0	60.0	59.0	50.0	60.0
Min, Max	30, 85	13, 97	2, 94	40, 75	20, 91
FACIT-F					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	30.3 (9.03)	32.9 (10.60)	30.4 (11.60)	32.0 (8.63)	30.4 (13.93)
Median	27.5	34.0	32.0	31.0	32.0
Min, Max	17, 48	7, 52	2, 52	21, 44	9, 50
WPAI - Work Time Missed (%)					
n	17	69	108	4	12
Mean (SD)	21.4241 (34.8134)	16.9929 (30.2551)	16.4903 (28.5144)	31.4394 (46.2121)	15.1361 (30.3603)
Median	6.2500	0.0000	1.8576	12.8788	0.0000
Min, Max	0.0000, 100.0000	0.0000, 100.0000	0.0000, 100.0000	0.0000, 100.0000	0.0000, 100.0000
WPAI - Impairment While Working (%)					
n	15	63	100	3	11
Mean (SD)	44.7 (19.95)	40.8 (22.81)	45.7 (23.84)	50.0 (17.32)	33.6 (21.11)
Median	40.0	50.0	40.0	60.0	30.0
Min, Max	20, 80	0, 80	0, 100	30, 60	0, 70

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1__4.2

Baseline Characteristics
(ITTA2 and ITTB2 Populations)

Variable	ITTA2 Placebo (N=24)	ITTA2 UPA 15 mg QD (N=96)	ITTA2 UPA 30 mg QD (N=147)	ITTB2 UPA 15 mg QD (N=5)	ITTB2 UPA 30 mg QD (N=24)
WPAI - Overall Work Impairment (%)					
n	17	69	108	4	12
Mean (SD)	55.4689 (26.6616)	49.5932 (28.8875)	53.3526 (27.6918)	66.3258 (24.4218)	43.8391 (28.0483)
Median	51.1864	50.0000	50.5814	61.8182	45.0000
Min, Max	20.0000, 100.0000	0.0000, 100.0000	0.0000, 100.0000	41.6667, 100.0000	0.0000, 100.0000
WPAI - Activity Impairment (%)					
n	24	96	143	5	23
Mean (SD)	45.0 (20.64)	48.3 (25.66)	50.5 (25.41)	62.0 (25.88)	51.3 (28.65)
Median	40.0	50.0	50.0	60.0	60.0
Min, Max	0, 80	0, 100	0, 100	30, 100	0, 90
Ulcerative Colitis Symptoms Questionnaire (UC-SQ)					
n	24	92	139	5	23
Mean (SD)	32.5 (9.53)	29.9 (11.41)	31.9 (10.84)	31.6 (15.04)	32.5 (10.85)
Median	33.0	30.0	31.0	29.0	32.0
Min, Max	11, 51	2, 59	3, 57	13, 54	17, 48

Note: The ITTA2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 8-week induction responders and who were enrolled under the protocol for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1 of the Maintenance Study. The ITTB2 population includes subjects in Cohort 2 who were upadacitinib 45 mg QD 16-week induction responders in Cohort 3 of the Maintenance Study. Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-Bio-IR values.
& Percentages calculated on Bio-IR values.

Program Source Code: [redacted]

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 8
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 8
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験 8
2.7.4.1.1.2 安全性に関する評価方法 10
2.7.4.1.1.2.1 解析対象 10
2.7.4.1.1.2.1.1 併合解析 10
2.7.4.1.1.2.1.2 個別試験 22
2.7.4.1.1.2.1.3 日本人部分集団 24
2.7.4.1.1.2.2 有害事象 24
2.7.4.1.1.2.3 臨床検査 33
2.7.4.1.1.2.4 バイタルサイン 36
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 37
2.7.4.1.2.1 導入療法プラセボ対照併合解析 37
2.7.4.1.2.2 導入療法延長投与併合解析 40
2.7.4.1.2.3 改善例維持療法併合解析 42
2.7.4.1.2.4 全ウパダシチニブ併合解析 44
2.7.4.1.2.5 改善例維持療法併合解析（更新） 47
2.7.4.1.2.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新） 49
2.7.4.1.3 被験者の内訳 52
2.7.4.1.3.1 導入療法プラセボ対照併合解析 59
2.7.4.1.3.2 導入療法延長投与併合解析 60
2.7.4.1.3.3 改善例維持療法併合解析 60
2.7.4.1.3.4 全ウパダシチニブ併合解析 63
2.7.4.1.3.5 改善例維持療法併合解析（更新） 66
2.7.4.1.3.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新） 68
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 71
2.7.4.1.4.1 人口統計学的特性 71
2.7.4.1.4.1.1 導入療法プラセボ対照併合解析 71
2.7.4.1.4.1.2 導入療法延長投与併合解析 71
2.7.4.1.4.1.3 改善例維持療法併合解析 72
2.7.4.1.4.1.4 全ウパダシチニブ併合解析 72

2.7.4.1.4.1.5 改善例維持療法併合解析（更新） 73
2.7.4.1.4.1.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新） 73
2.7.4.1.4.2 その他のベースラインの特性 74
2.7.4.1.4.2.1 導入療法プラセボ対照併合解析 74
2.7.4.1.4.2.2 導入療法延長投与併合解析 74
2.7.4.1.4.2.3 改善例維持療法併合解析 75
2.7.4.1.4.2.4 全ウパダシチニブ併合解析 75
2.7.4.1.4.2.5 改善例維持療法併合解析（更新） 75
2.7.4.1.4.2.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新） 76
2.7.4.1.4.3 病歴 76
2.7.4.1.4.3.1 導入療法プラセボ対照併合解析 76
2.7.4.1.4.3.2 全ウパダシチニブ併合解析 77
2.7.4.1.4.3.3 全ウパダシチニブ併合解析（更新） 77
2.7.4.2 有害事象 77
2.7.4.2.1 有害事象の解析 77
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 77
2.7.4.2.1.1.1 導入療法プラセボ対照併合解析 77
2.7.4.2.1.1.2 導入療法延長投与併合解析 83
2.7.4.2.1.1.3 改善例維持療法併合解析 88
2.7.4.2.1.1.4 全ウパダシチニブ併合解析 107
2.7.4.2.1.1.5 改善例維持療法併合解析（更新） 122
2.7.4.2.1.1.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新） 141
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 156
2.7.4.2.1.2.1 導入療法プラセボ対照併合解析 156
2.7.4.2.1.2.2 導入療法延長投与併合解析 157
2.7.4.2.1.2.3 改善例維持療法併合解析 158
2.7.4.2.1.2.4 全ウパダシチニブ併合解析 162
2.7.4.2.1.2.5 改善例維持療法併合解析（更新） 162
2.7.4.2.1.2.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新） 166
2.7.4.2.1.3 治験薬と関連ありの有害事象 167
2.7.4.2.1.3.1 導入療法プラセボ対照併合解析 167
2.7.4.2.1.3.2 導入療法延長投与併合解析 167
2.7.4.2.1.3.3 改善例維持療法併合解析 168
2.7.4.2.1.3.4 全ウパダシチニブ併合解析 171
2.7.4.2.1.3.5 改善例維持療法併合解析（更新） 172

2.7.4.2.1.3.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新） 175
2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象 176
2.7.4.2.1.4.1 導入療法プラセボ対照併合解析 176
2.7.4.2.1.4.2 導入療法延長投与併合解析 176
2.7.4.2.1.4.3 改善例維持療法併合解析 177
2.7.4.2.1.4.4 全ウパダシチニブ併合解析 179
2.7.4.2.1.4.5 改善例維持療法併合解析（更新） 179
2.7.4.2.1.4.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新） 181
2.7.4.2.1.5 発現時期別の有害事象 182
2.7.4.2.1.6 死亡 183
2.7.4.2.1.6.1 導入療法プラセボ対照併合解析 183
2.7.4.2.1.6.2 導入療法延長投与併合解析 184
2.7.4.2.1.6.3 改善例維持療法併合解析 184
2.7.4.2.1.6.4 全ウパダシチニブ併合解析 184
2.7.4.2.1.6.5 改善例維持療法併合解析（更新） 188
2.7.4.2.1.6.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新） 188
2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象 195
2.7.4.2.1.7.1 導入療法プラセボ対照併合解析 195
2.7.4.2.1.7.2 導入療法延長投与併合解析 195
2.7.4.2.1.7.3 改善例維持療法併合解析 196
2.7.4.2.1.7.4 全ウパダシチニブ併合解析 197
2.7.4.2.1.7.5 改善例維持療法併合解析（更新） 206
2.7.4.2.1.7.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新） 207
2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象 217
2.7.4.2.1.8.1 投与中止に至った有害事象 217
2.7.4.2.1.8.1.1 導入療法プラセボ対照併合解析 217
2.7.4.2.1.8.1.2 導入療法延長投与併合解析 217
2.7.4.2.1.8.1.3 改善例維持療法併合解析 218
2.7.4.2.1.8.1.4 全ウパダシチニブ併合解析 219
2.7.4.2.1.8.1.5 改善例維持療法併合解析（更新） 220
2.7.4.2.1.8.1.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新） 221
2.7.4.2.1.8.2 COVID-19 関連事象 222
2.7.4.2.1.8.2.1 導入療法プラセボ対照併合解析 222
2.7.4.2.1.8.2.2 導入療法延長投与併合解析 222
2.7.4.2.1.8.2.3 改善例維持療法併合解析 222

2.7.4.2.1.8.2.4 全ウパダシチニブ併合解析 223
2.7.4.2.1.8.2.5 改善例維持療法併合解析（更新） 224
2.7.4.2.1.8.2.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新） 224
2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 225
2.7.4.2.1.9.1 重篤な感染症 264
2.7.4.2.1.9.2 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く） 309
2.7.4.2.1.9.3 帯状疱疹 318
2.7.4.2.1.9.4 活動性結核 332
2.7.4.2.1.9.5 薬剤に関連する肝障害 334
2.7.4.2.1.9.6 貧血 353
2.7.4.2.1.9.7 好中球減少症 360
2.7.4.2.1.9.8 リンパ球減少症 368
2.7.4.2.1.9.9 クレアチンホスホキナーゼ増加 377
2.7.4.2.1.9.10 腎機能障害 387
2.7.4.2.1.9.11 消化管穿孔 394
2.7.4.2.1.9.12 悪性腫瘍 397
2.7.4.2.1.9.12.1 非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く悪性腫瘍 398
2.7.4.2.1.9.12.2 非黒色腫皮膚癌（NMSC） 404
2.7.4.2.1.9.12.3 リンパ腫 411
2.7.4.2.1.9.13 主要心血管事象（MACE）及びその他の心血管事象 412
2.7.4.2.1.9.13.1 主要心血管事象（MACE） 413
2.7.4.2.1.9.13.2 その他の心血管事象 417
2.7.4.2.1.9.14 血栓症 419
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 425
2.7.4.3 臨床検査値の評価 425
2.7.4.3.1 血液学的検査 425
2.7.4.3.2 血液生化学検査 426
2.7.4.3.2.1 脂質 426
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 438
2.7.4.4.1 血圧 438
2.7.4.4.2 体重 443
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 446
2.7.4.5.1 内因性要因 446
2.7.4.5.1.1 性別 447
2.7.4.5.1.2 年齢 447

2.7.4.5.1.3 人種 449
2.7.4.5.1.4 地域 450
2.7.4.5.1.5 BMI 450
2.7.4.5.1.6 eGFR 451
2.7.4.5.2 外因性要因 451
2.7.4.5.2.1 Bio-IR の状態 452
2.7.4.5.2.2 生物学的製剤の前治療歴 452
2.7.4.5.2.3 ステロイドの使用 453
2.7.4.5.2.4 免疫調節薬の使用 453
2.7.4.5.2.5 アミノサリチル酸製剤の使用 453
2.7.4.5.2.6 導入療法の期間 454
2.7.4.5.3 薬物相互作用 454
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 455
2.7.4.5.4.1 背景 455
2.7.4.5.4.2 妊娠 456
2.7.4.5.4.3 授乳 467
2.7.4.5.5 過量投与 467
2.7.4.5.6 薬物乱用 469
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 469
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 469
2.7.4.6 市販後データ 469
2.7.4.7 付録 480

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）
ALL TRT 集団	All Treated UC Analysis Set	全ウパダシチニブ併合解析集団
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
Bio-IR	Biologic inadequate responders	生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容であった被験者/患者
BMI	body mass index	体容量指数
CAC	Cardiovascular Adjudication Committee	心血管事象判定委員会
CD	crohn’s disease	クローン病
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMQ	company MedDRA query	-
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	重篤な薬物肝毒性の評価
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過率
EXT IND 集団	Extended Induction Analysis Set	導入療法延長投与併合解析集団
FDA	food and drug administration	米国食品医薬品局
HBc Ab	hepatitis B core antibody	B 型肝炎ウイルスコア抗体
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
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 (-x)	interleukin (-x)	インターロイキン（-x）
INR	international normalized ratio	国際標準化比

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）
ISS	Integrated Summary of Safety	-
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
J-ISS	Japan integrated summary of safety	-
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管事象
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NCI	national cancer institute	（米）国立がん研究所
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
Non-bio-IR	Non-biologic-inadequate responders	従来の治療に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者/患者
OATP	organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PC IND 集団	Placebo-Controlled Induction Analysis Set	導入療法プラセボ対照併合解析集団
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PT	preferred term	基本語
RESP MAIN 集団	Responders Maintenance Analysis Set	改善例維持療法併合解析集団
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SIR	standard incidence ratio	標準化罹患比
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SS	Substudy	-
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
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

2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

ウパダシチニブの安全性は，臨床データパッケージのうち，潰瘍性大腸炎（以下「UC」）を対象とした第 IIb/III 相試験の 3 つの Substudy（以下「SS」）及び 2 つの第 III 相試験から評価した。安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す（詳細は表 2.7.3.6-1 参照）。

安全性評価に用いた臨床試験はいずれも評価資料であり，日本人を含む国際共同試験であった。

第 IIb/III 相試験である M14-234 試験は，第 IIb 相用量探索導入療法期（M14-234 試験 SS 1［5.3.5.1-1 項］），第 III 相用量検証導入療法期（M14-234 試験 SS 2［5.3.5.1-1 項］）及び第 III 相維持療法期（M14-234 試験 SS 3［5.3.5.1-3 項及び 5.3.5.1-3-2 項］）から構成された。M14-234 試験の SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び第 III 相試験である M14-675 試験（5.3.5.1-2 項）では，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として，導入療法におけるウパダシチニブの安全性を評価した。いずれの試験でも，生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容であった患者（以下「Bio-IR」），及び従来の治療（経口アミノサリチル酸製剤，免疫調節薬，副腎皮質ステロイド）に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない患者（以下「Non-bio-IR」）を試験対象とした。これらの M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験での導入療法により臨床的改善を達成した被験者を対象として M14-234 試験 SS 3 を実施し，維持療法におけるウパダシチニブの安全性を評価した。更に，M14-234 試験 SS 1 の導入療法期終了時に効果不十分であった被験者若しくは M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者，又は M14-234 試験 SS 3 を完了した被験者を対象とした第 III 相長期継続投与試験として M14-533 試験（5.3.5.2-1 項及び 5.3.5.2-1-2 項）を実施し，ウパダシチニブの長期安全性を評価した。

本申請時点では，導入療法における安全性を評価した M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験は終了している。一方，維持療法における安全性を評価した M14-234 試験 SS 3 及び長期投与における安全性を評価した M14-533 試験は実施中であり，これらの 2 試験については，データカットオフまでの結果に基づき本臨床的安全性の評価を行った。M14-234 試験 SS 3 では，Cohort 1 の最初の 451 例が 52 週間の維持療法期を終了した後（投与 52 週時を完了又は投与 52 週時以前に早期中止した後）にデータカットオフした（M14-234 試験 SS 3 治験総括報告書［以下「CSR」］［5.3.5.1-3 項］のデータカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。M14-533 試験では，M14-234 試験 SS 3 に合わせてデータカットオフした（M14-533 試験 CSR［5.3.5.2-1 項］のデータカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）。申請後に，終了した M14-234 試験 SS 3 の結果（5.3.5.1-3-2 項）及び継続中の M14-533 試験の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータカットオフした結果（5.3.5.2-1-2 項）を更新した。

表 2.7.4-1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

評価/ 参考資料	試験番号 資料番号	国内/ 海外試験	対象患者	試験の相	二重盲検/非盲検	試験の進行状況 報告書の種類
評価資料	M14-234 SS 1 5.3.5.1-1	日本人を含む国際共同試験	中等症から重症の活動性 UC	第 IIb 相	二重盲検	終了 SS 1&2 治験総括報告書
評価資料	M14-234 SS 2 5.3.5.1-1	日本人を含む国際共同試験	中等症から重症の活動性 UC	第 III 相	Part 1：二重盲検 Part 2：非盲検	終了 SS 1&2 治験総括報告書
評価資料	M14-675 5.3.5.1-2	日本人を含む国際共同試験	中等症から重症の活動性 UC	第 III 相	Part 1：二重盲検 Part 2：非盲検	終了 治験総括報告書
評価資料	M14-234 SS 3 5.3.5.1-3	日本人を含む国際共同試験	中等症から重症の活動性 UC	第 III 相	二重盲検	継続中 中間報告書 (データカットオフ日： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)
	5.3.5.1-3-2					終了 治験総括報告書
評価資料	M14-533 5.3.5.2-1	日本人を含む国際共同試験	UC	第 III 相	Cohort 1：非盲検 Cohort 2：盲検	継続中 中間報告書 (データカットオフ日： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)
	5.3.5.2-1-2					継続中 中間報告書 (データカットオフ日： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)

2.7.4.1.1.2 安全性に関する評価方法

2.7.4.1.1.2.1 解析対象

2.7.4.1.1.2.1.1 併合解析

ウパダシチニブの安全性を評価するために，個別試験での解析に加え，安全性併合解析を実施した。安全性併合解析の統計解析計画及び解析結果は，integrated summary of safety（以下「ISS」：5.3.5.3-2 項［申請時］，5.3.5.3-2-2 項［更新時］）に示した。

安全性併合解析には，第 IIb/III 相試験の 3 つの SS（M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び M14-234 試験 SS 3）及び 2 つの第 III 相試験（M14-675 試験及び M14-533 試験）を用いた。ISS でのデータカットオフ日は，申請時では継続中の M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験の CSR のデータカットオフ日と同日とし，更新時では継続中の M14-533 試験の CSR のデータカットオフ日と同日とした。

ISS の安全性併合解析対象集団の構成及び定義を表 2.7.4-2 に，ISS の各安全性併合解析対象集団の試験と集団の構成を図 2.7.4-1 から図 2.7.4-4 に示す。

安全性併合解析対象集団として 4 つの集団を設定した。短期安全性の解析には，導入療法プラセボ対照併合解析集団（以下「PC IND 集団」）及び導入療法延長投与併合解析集団（以下「EXT IND 集団」）を用いた。長期安全性の解析には，改善例維持療法併合解析集団（以下「RESP MAIN 集団」）及び全ウパダシチニブ併合解析集団（以下「ALL TRT 集団」）を用いた。

治験薬の処方又はランダム化で過誤が発生した場合は，被験者を実際に投与された治験薬に基づいて併合群に割り当てた。

ALL $TRT_{[subj]}$集団の併合群の概要を表 2.7.4-3 に示す。

本臨床的安全性では，ALL $TRT_{[subj]}$集団では導入療法としてウパダシチニブ 45 mg を投与後に維持療法としてウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を投与したときの安全性評価に主眼をおくため，導入用量がウパダシチニブ 45 mg で導入用量後に投与された主要用量が 15 mg であった被験者（表 2.7.4-3 のウパダシチニブ 45 mg/15 mg 併合群［以下「45 mg/15 mg 併合群」］）及び導入用量がウパダシチニブ 45 mg で導入用量後に投与された主要用量が 30 mg であった被験者（表 2.7.4-3 のウパダシチニブ 45 mg/30 mg 併合群［以下「45 mg/30 mg 併合群」］）のデータを叙述した。導入用量がウパダシチニブ 45 mg で導入用量後に投与された主要用量がプラセボであった被験者（表 2.7.4-3 のウパダシチニブ 45 mg/プラセボ併合群［以下「45 mg/プラセボ併合群」］）については，維持療法期及び長期継続投与期でのプラセボによる曝露期間が総曝露期間の 43.4%（ISS Table 2.4　3.10.1）であることから，この被験者は維持療法での真のプラセボとはいえないため，一部を除きデータを叙述していない。

表 2.7.4-2. ISS の安全性併合解析対象集団の構成及び定義

解析対象集団	定義及び目的	併合した試験	併合群/Cohort	併合群の比較
導入療法プラセボ対照併合解析集団 (PC IND 集団)	定義： PC IND 集団は，ランダム化試験である M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験において，8 週間のプラセボ対照導入療法期に治験薬 (プラセボ又はウパダシチニブ 45 mg) を 1 回以上投与したすべての被験者から構成される。ただし，M14-234 試験 SS 1 の追加被験者 132 例 (ウパダシチニブ 30 mg 群又はウパダシチニブ 45 mg 群にランダム化) のうちウパダシチニブ 45 mg を投与した被験者は，追加被験者の投与群にはプラセボ群がないため，本解析対象集団から除外する。 目的： ランダム化，二重盲検下でのウパダシチニブ 45 mg の短期安全性 (8 週間の導入療法期) をプラセボと比較し評価する。	・M14-234 SS 1 ・M14-234 SS 2 (Part 1) ・M14-675 (Part 1)	・プラセボ併合群 ・ウパダシチニブ 45 mg 併合群	ウパダシチニブ 45 mg とプラセボとの比較
導入療法延長投与併合解析集団 (EXT IND 集団)	定義： EXT IND 集団は，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験において，8 週間の二重盲検導入療法期 (Part 1) にウパダシチニブ 45 mg を 1 回以上投与し，その後の 8 週間の非盲検延長治療期 (Part 2) でもウパダシチニブ 45 mg を 1 回以上投与したすべての被験者から構成される。初めの 8 週間の導入療法，及び続く 8 週間の延長治療のすべてのウパダシチニブ曝露を含める。 目的： ウパダシチニブ 45 mg の短期安全性 (16 週間の導入療法期) を評価する。	・M14-234 SS 2 ・M14-675	・ウパダシチニブ 45 mg 併合群	なし

11

解析対象集団	定義及び目的	併合した試験	併合群/Cohort	併合群の比較
改善例維持療法併合解析集団 (RESP MAIN 集団)	定義： RESP MAIN 集団は，第 IIb 相又は第 III 相試験 (Part 1 又は Part 2) のいずれかの導入療法期にウパダシチニブ 45 mg を投与し，M14-234 試験 SS 3 (Cohort 1 及び 3) で再ランダム化し，44 又は 52 週間の維持療法期に治験薬を 1 回以上投与した被験者から構成される。本解析対象集団には，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験でウパダシチニブ 45 mg により改善し，M14-234 試験 SS 3 でウパダシチニブ 15 mg，30 mg 又はプラセボに再ランダム化した，これら 2 つの Cohort の被験者が含まれる。導入療法期にウパダシチニブ 45 mg より低い用量で改善した被験者は，本解析対象集団から除外する。Cohort 1 及び 3 の解析では，M14-234 試験 SS 3 に組み入れたウパダシチニブ 45 mg 改善例のすべての曝露及び有害事象，並びに M14-533 試験に移行した被験者の二重盲検下で同用量を継続していた期間（M14-533 試験の Cohort 2）のウパダシチニブの曝露及び有害事象を含める。曝露期間及び有害事象の起点は，維持療法期の治験薬の初回投与とし，これらの被験者の導入療法期でのすべての曝露期間及び有害事象は除外する。 目的： Cohort 1：ランダム化，二重盲検下でのウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の長期安全性 (44 又は 52 週間の維持療法期) をプラセボと比較し評価する。 Cohort 1 及び 3：ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の追加の長期安全性を評価する。	Cohort 1： ・M14-234 SS 3 Cohort 1 及び 3： ・M14-234 SS 3 ・M14-533	Cohort 1： ・プラセボ併合群 ・ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ・ウパダシチニブ 30 mg 併合群 Cohort 1 及び 3： ・ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ・ウパダシチニブ 30 mg 併合群	Cohort 1： ・ウパダシチニブ 30 mg とプラセボとの比較 ・ウパダシチニブ 15 mg とプラセボとの比較

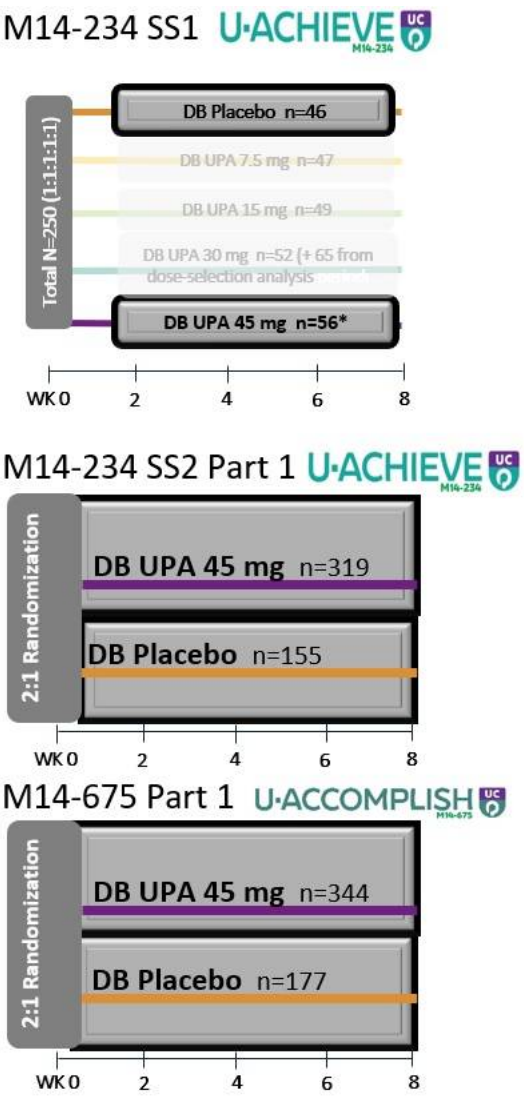
解析対象集団	定義及び目的	併合した試験	併合群/Cohort	併合群の比較
全ウパダシチニブ併合解析集団 (ALL TRT 集団)	定義： ALL TRT 集団は，第 IIb 相又は第 III 相試験 (M14-234 試験，M14-675 試験及び M14-533 試験) の導入療法期，維持療法期又は長期継続投与試験で治験薬 (プラセボ又はウパダシチニブ) を 1 回以上投与したすべての被験者から構成される。	・M14-234 ・M14-675 ・M14-533		なし
ALL TRT[subj] 集団	定義： ALL TRT 集団の主要分類である ALL TRT[subj]集団では，導入療法期に投与した用量，及び維持療法期又は長期継続投与試験で投与した主要用量に従って，相互排他的な 6 つの Cohort [A]–[F]に被験者をグループ分けする。得られたすべてのデータ (導入療法，維持療法及び長期継続投与試験のデータ) を含める。更に，導入療法期に最初の治験薬としてプラセボを投与した被験者のデータを含んだ Cohort も 1 つ設定し (Cohort [G]) ，プラセボの初回投与時からウパダシチニブへの切り替えまでのすべてのプラセボデータを含める (相互排他的ではないため，この Cohort の被験者の多くが他の Cohort のいずれか 1 つと重複している) 。各試験のすべての有害事象及びリスク期間を含める (Cohort の概要は表 2.7.4-3 参照) 。 目的： 投与期間 (導入療法，維持療法及び長期継続投与試験) を通して，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を対象に，包括的な安全性評価を実施する。		・Cohort [A]：ウパダシチニブ 45 mg/非移行併合群 ・Cohort [B]：ウパダシチニブ 45 mg/プラセボ併合群 ・Cohort [C]：ウパダシチニブ 45 mg/15 mg 併合群 ・Cohort [D]：ウパダシチニブ 45 mg/30 mg 併合群 ・Cohort [E]：ウパダシチニブ 15–30 mg/プラセボ併合群 ・Cohort [F]：ウパダシチニブ < 45 mg/≤ 30 mg 併合群 ・Cohort [G]：プラセボ併合群 ・全ウパダシチニブ併合群	

解析対象集団	定義及び目的	併合した試験	併合群/Cohort	併合群の比較
ALL TRT[dose]集団	定義： ALL TRT 集団の補助的な副次的分類である ALL TRT[dose]集団では，被験者が特定のウパダシチニブ用量又はプラセボに割り付けられている期間のリスク期間及び有害事象はその併合群に割り当て，被験者が投与を変更した場合にはリスク期間及び有害事象も新たな併合群に割り当てる。 目的： 治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を対象に，有害事象発現時に割り付けていた併合群別に，限定的な安全性評価を実施する。		・プラセボ併合群 ・ウパダシチニブ 7.5 mg 併合群 ・ウパダシチニブ 15 mg 併合群 ・ウパダシチニブ 30 mg 併合群 ・ウパダシチニブ 15/30 mg 併合群 [a] ・ウパダシチニブ 45 mg 併合群 ・全ウパダシチニブ併合群	

a. ウパダシチニブ 15 mg 併合群とウパダシチニブ 30 mg 併合群の合計

Cross reference：ISS SAP

図 2.7.4-1. PC IND 集団の試験と集団の構成

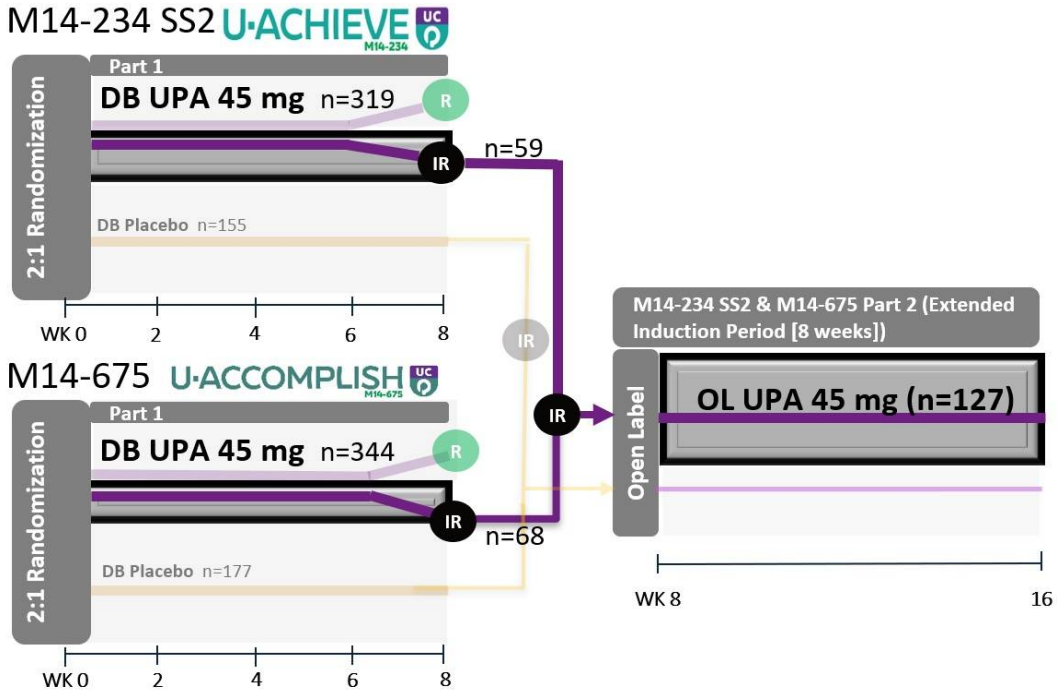


DB = double-blind; PC_IND = Placebo-Controlled Induction; SS1 = Substudy 1; SS2 = Substudy 2; UPA = upadacitinib; WK = week

* Additional subjects who were randomized into the upadacitinib 45 mg group during the dose-selection analysis period of Study M14-234 Substudy 1 were excluded from the PC_IND Analysis Set, as the randomization for these subjects did not include a placebo arm.

Note: Actual number of subjects who received at least 1 dose of study drug by treatment group are provided.

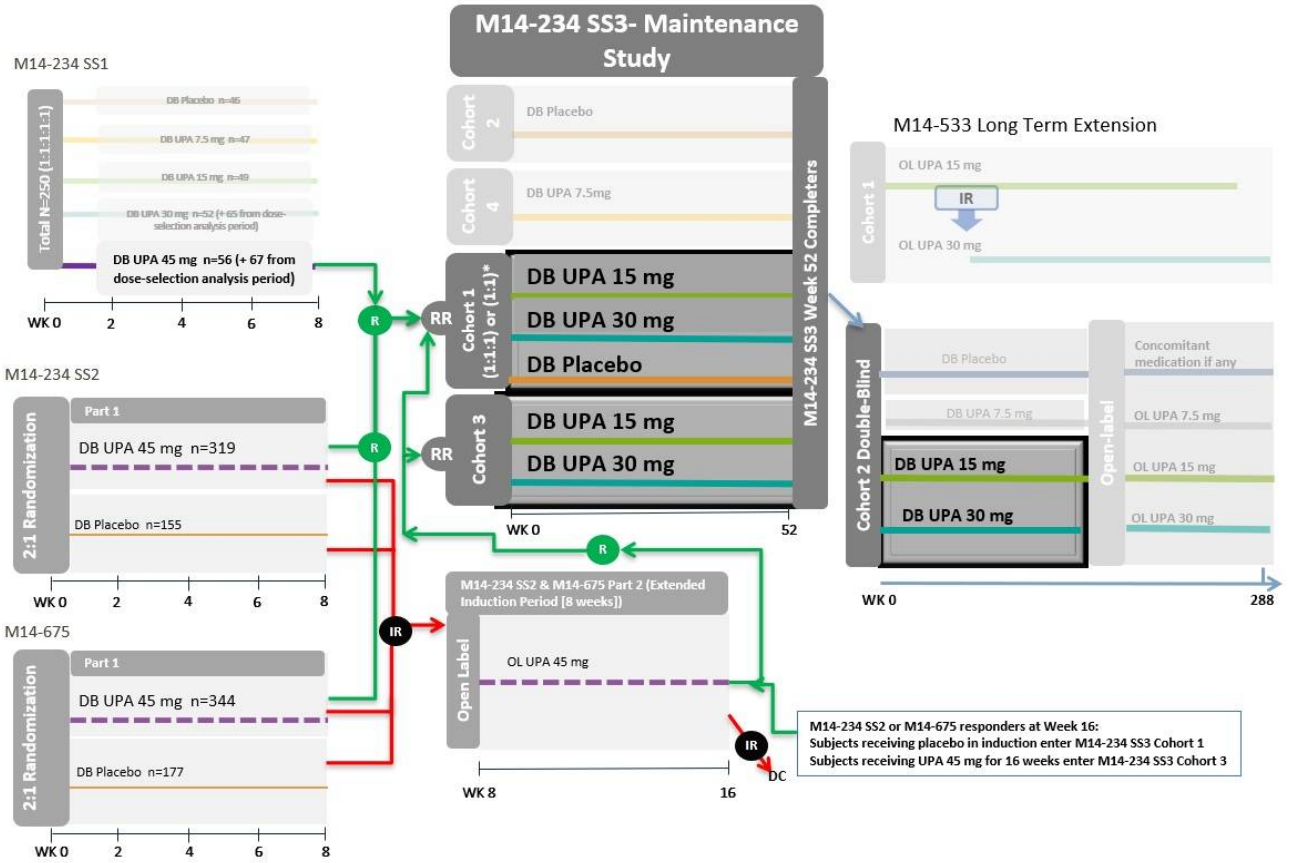
図 2.7.4-2. EXT IND 集団の試験と集団の構成



DB = double-blind; EXT_IND = Extended Induction; IR = inadequate response; OL = open-label; R = response; SS2 = Substudy 2; UPA = upadacitinib; WK = week

Notes: The EXT_IND Analysis Set includes subjects who received upadacitinib 45 mg in both Part 1 of a Phase 3 induction study (8-week induction period) and Part 2 of a Phase 3 induction study (8-week extended induction period). All upadacitinib exposure from the 1st 8 weeks of induction and the 2nd 8 weeks of extended induction are included.
Actual number of subjects who received at least 1 dose of study drug by treatment group are provided.

図 2.7.4-3. RESP MAIN 集団の試験と集団の構成



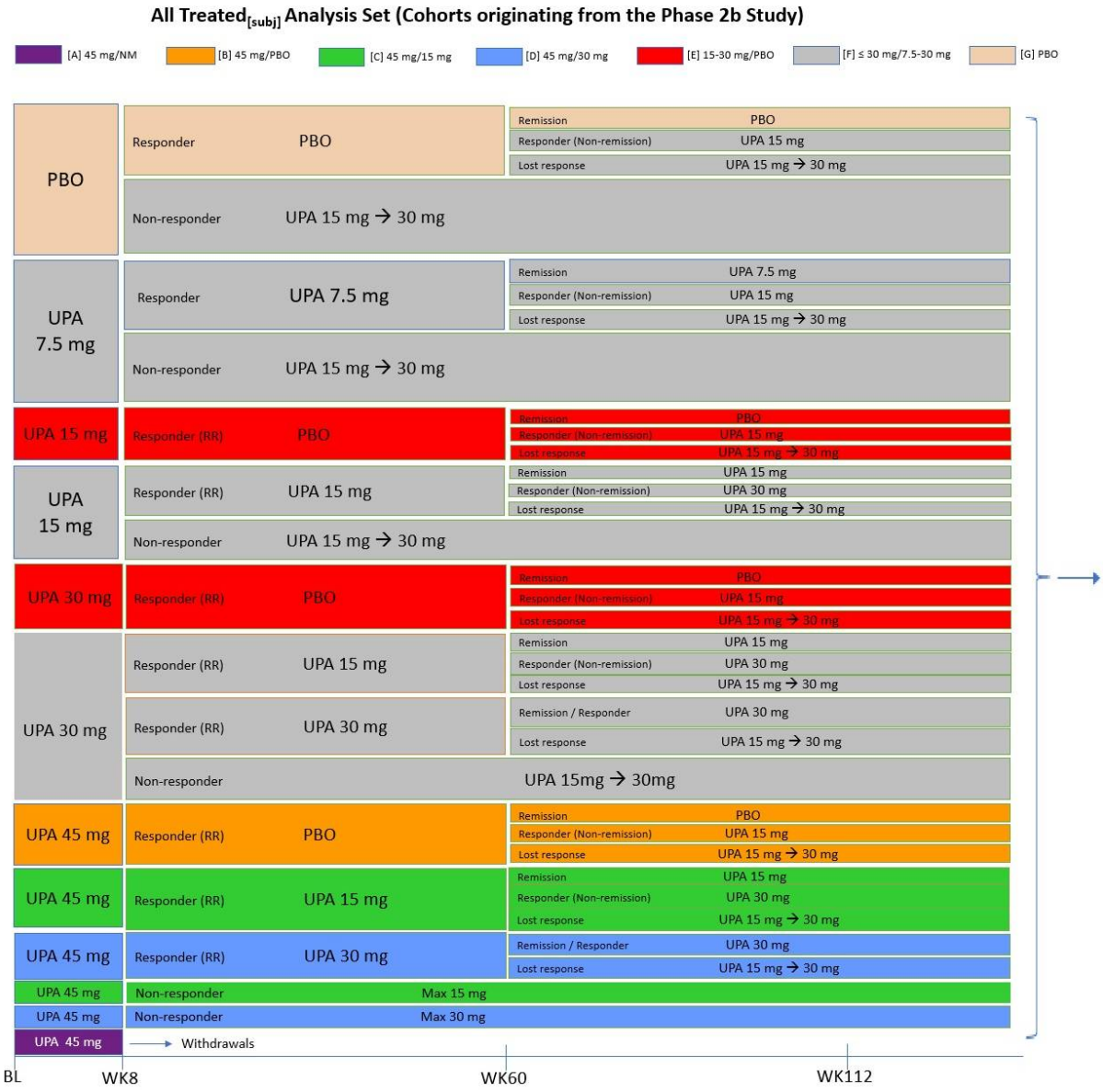
17

DB = double-blind; DC = discontinuation; IR = inadequate response; OL = open-label; R = response; RR = re-rendomized; SS3 = Substudy 3; UPA = upadacitinib; WK = week

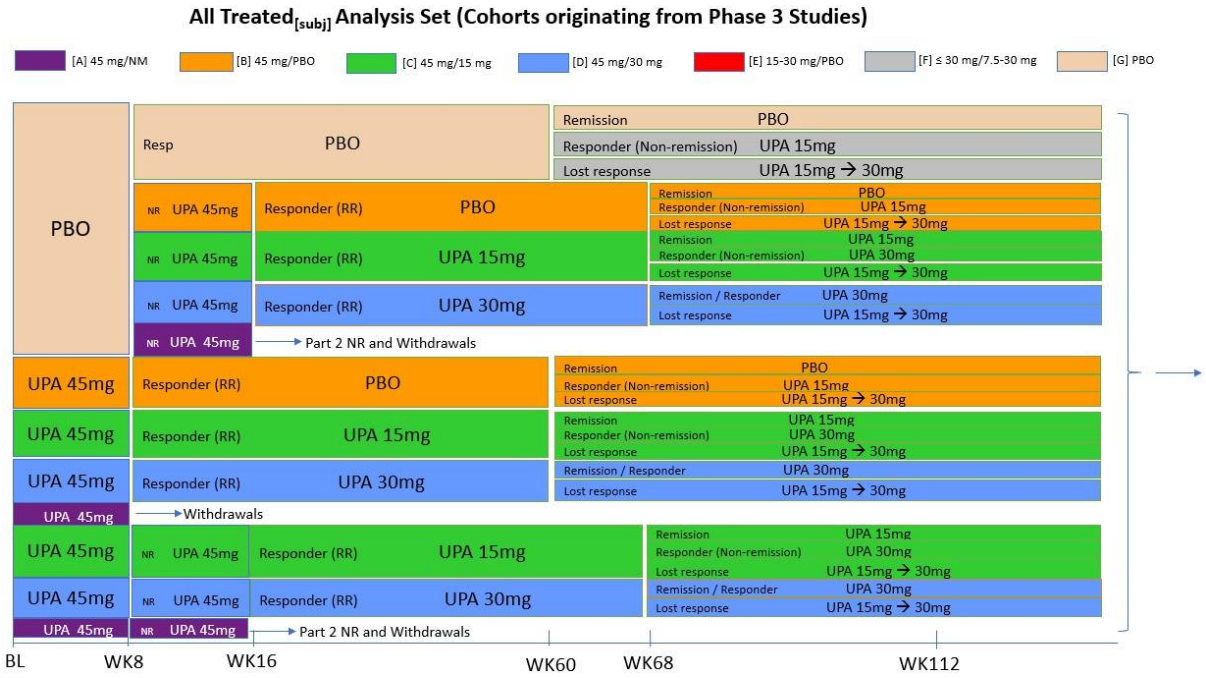
* Responders who received upadacitinib 15 mg in Study M14-234 Substudy 1 were randomized 1:1 to upadacitinib 15 mg or placebo in Study M14-234 Substudy 3 Cohort 1.

Notes: Cohort 1 of the RESP_MAIN Analysis Set includes only maintenance time and events from Study M14-234 Substudy 3.
Cohorts 1 and 3 of the RESP_MAIN Analysis Set includes maintenance time and events from Study M14-234 Substudy 3 and any additional time and events for these subjects who rolled over to Study M14-533 while maintaining the same DB dose.
Actual number of subjects who received at least 1 dose of study drug by treatment group are provided.

図 2.7.4-4. ALL TRT[subj]集団の試験と集団の構成



19



BL = baseline; Max = maximum; NM = no maintenance; NR = non-responder; PBO = placebo; RR = re-randomization; UPA = upadacitinib; WK = week

Note: Subjects in Cohort G (PBO) can also appear in one of the upadacitinib cohorts.

20

表 2.7.4-3. ALL TRT[subj]集団の併合群の概要

Cohort 高位グループ	[Cohort] 併合群名	導入用量 [Part 1:Part 2] [a]	導入用量後の主要用量 [b]	追加説明 [c]
導入用量 =ウパダシチニブ 45 mg	[A] ウパダシチニブ 45 mg/非移行併合群	[45 mg： -] [~~プラセボ~~ ： 45 mg] [45 mg：45 mg]	なし	・導入療法期のいずれかのパートでウパダシチニブ 45 mg を 1 回以上投与したが，維持療法期又は長期継続投与試験には治験薬 (プラセボを含む) を投与していないすべての被験者。
	[B] ウパダシチニブ 45 mg/プラセボ併合群	[45 mg： -] [~~プラセボ~~ ： 45 mg]	プラセボ	・8 週間の導入療法期にウパダシチニブ 45 mg を投与し，維持療法期にプラセボに再ランダム化したすべての被験者。
	[C] ウパダシチニブ 45 mg/15 mg 併合群	[45 mg： -] [~~プラセボ~~ ： 45 mg] [45 mg：45 mg]	15 mg	・導入療法期のいずれかのパートでウパダシチニブ 45 mg を投与し，維持療法期にウパダシチニブ 15 mg に再ランダム化したすべての被験者。 ・導入療法期にウパダシチニブ 45 mg を投与したものの臨床的改善を達成せず，長期継続投与期に最大用量としてウパダシチニブ 15 mg を投与したすべての被験者。
	[D] ウパダシチニブ 45 mg/30 mg 併合群	[45 mg： -] [~~プラセボ~~ ： 45 mg] [45 mg：45 mg]	30 mg	・導入療法期のいずれかのパートでウパダシチニブ 45 mg を投与し，維持療法期にウパダシチニブ 30 mg に再ランダム化したすべての被験者。 ・導入療法期にウパダシチニブ 45 mg を投与したものの臨床的改善を達成せず，長期継続投与期に最大用量としてウパダシチニブ 30 mg を投与したすべての被験者。
導入用量 <ウパダシチニブ 45 mg	[E] ウパダシチニブ 15–30 mg/プラセボ併合群	[15 mg： -] [30 mg： -]	プラセボ	・導入療法期にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を投与し，維持療法期にプラセボに再ランダム化したすべての被験者。
	[F] ウパダシチニブ < 45 mg/≤ 30 mg 併合群	[~~プラセボ~~ ： -] [≤ 30 mg： -]	7.5-30 mg, なし	・導入療法期にウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg を投与し，導入療法期後に治験薬を投与していない，又は維持療法期若しくは長期継続投与試験でウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg を投与したすべての被験者。 ・導入療法期にプラセボのみを投与し，長期継続投与期にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を投与したすべての被験者。
導入用量 =プラセボ	[G] プラセボ併合群 [d]	[プラセボ ： -] [プラセボ ： ~~45 mg~~]	プラセボ	・導入療法期に最初の治験薬としてプラセボを投与したすべての被験者。プラセボの初回投与時からウパダシチニブへの切り替えまでの有害事象及び曝露期間のみを含める。

21

Cohort 高位グループ	[Cohort] 併合群名	導入用量 [Part 1:Part 2] [a]	導入用量後 の主要用量 [b]	追加説明 [c]
全ウパダシチニブ併合群				・ウパダシチニブを 1 回以上投与したすべての被験者。ウパダシチニブの投与（導入療法期，維持療法期又は長期継続投与期）に関連する有害事象及び曝露期間のみを含める。

a. 導入療法期の各パート（Part 1：8 週間の導入療法期，Part 2：8 週間の非盲検の延長治療期）の用量を示す。M14-234 試験 SS 1 は，8 週間の導入療法期のみから構成された。取り消し線で示された導入用量の有害事象及び曝露期間は，当該併合群に含まれないが，他の併合群のいずれか 1 つには含まれる。

b. 導入療法期後に投与された主要用量（再ランダム化された被験者では，再ランダム化された用量。その他のすべての被験者では，維持療法期又は長期継続投与試験に投与された導入用量後の最大用量）を示す。

c. 長期継続投与期間はいずれの併合群にも含まれる。

d. 本併合群に含まれる被験者は，本併合群以外の他のウパダシチニブの併合群のいずれか 1 つと重複していることがある。

Cross reference：ISS SAP

2.7.4.1.1.2.1.2 個別試験

安全性評価に用いた個別試験の解析対象集団の構成及び定義を表 2.7.4-4 に示す。

表 2.7.4-4. 安全性評価に用いた個別試験の解析対象集団の構成及び定義

試験番号	解析対象集団	定義
M14-234 SS 1	SA 集団	治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。
	SA1A 集団	SS 1 でランダム化し，治験薬を 1 回以上投与した被験者（主要被験者）。
	SA1B 集団	SS 1 に追加で組み入れ，治験薬を 1 回以上投与した被験者（追加被験者）。
	---	ランダム化された投与群にかかわらず，被験者は実際に投与された治験薬の投与群に割り当てられる。解析期間中に最も頻回に投与された用量レジメンにより，実際に投与された治験薬の投与群を決定する。
M14-234 SS 2 及び M14-675	SA1 集団	Part 1 でランダム化し，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。
	SA2 集団	Part 2 でウパダシチニブ 45 mg を 1 回以上投与したすべての被験者。
	SA UPA 集団	Part 1 又は Part 2 でウパダシチニブを 1 回以上投与したすべての被験者。
	---	ランダム化された投与群にかかわらず，被験者は実際に投与された治験薬の投与群に割り当てられる。解析期間中に最も頻回に投与された用量レジメンにより，実際に投与された治験薬の投与群を決定する。
M14-234 SS 3	SA 集団	維持療法試験で治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。
	SAA 集団	SA 集団のうち，ウパダシチニブ 45 mg 8 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法期を 52 週間とした治験実施計画書に基づき Cohort 1 に組み入れた最初の 450 例 [a] の被験者。
	SAB 集団	SA 集団のうち，ウパダシチニブ 45 mg 16 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し，Cohort 3 に組み入れた被験者。
	SAC 集団	SA 集団のうち，ウパダシチニブ 45 mg 8 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法期を 44 又は 52 週間とした治験実施計画書に基づき Cohort 1 に組み入れた被験者。
	SAD 集団	SA 集団のうち，プラセボ，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg 8 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法期を 44 又は 52 週間とした治験実施計画書に基づき組み入れた被験者。
	SA UPA 集団	維持療法試験でウパダシチニブを 1 回以上投与したすべての被験者。
	---	ランダム化された投与群にかかわらず，被験者は実際に投与された治験薬の投与群に割り当てられる。解析期間中に最も頻回に投与された用量レジメンにより，実際に投与された治験薬の投与群を決定する。
M14-533	SA1 集団	Cohort 1 で治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。
	SA2 集団	Cohort 2 で治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。
	SA UPA 集団	Cohort 1 又は Cohort 2 でウパダシチニブを 1 回以上投与したすべての被験者。
	---	中間解析では，被験者は予定された投与群に割り当てられる。最終解析では，SA1 集団は予定された投与群に，SA2 集団は予定された投与群にかかわらず，実際に投与された治験薬の投与群に割り当てられる。解析期間中に最も頻回に投与された用量レジメンにより，実際に投与された治験薬の投与群を決定する。

SA 集団 = 安全性解析対象集団，UPA = ウパダシチニブ

a. 実際には 451 例であった。

23

Cross reference：M14-234 試験 SS 1 SAP，M14-234 試験 SS 2 SAP，M14-675 試験 SAP，M14-234 試験 SS 3 SAP，M14-533 試験 SAP

2.7.4.1.1.2.1.3 日本人部分集団

安全性併合解析及び個別試験の安全性解析では，日本人部分集団を解析対象とした部分集団解析も実施した。安全性併合解析の日本人部分集団の結果は Japan integrated summary of safety（以下「J-ISS」：5.3.5.3-4 項［申請時］，5.3.5.3-4-2 項［更新時］）に，個別試験の日本人部分集団の結果は 2.7.6 項に示した。

2.7.4.1.1.2.2 有害事象

有害事象の調査期間

安全性評価に用いた個別試験（M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2，M14-675 試験，M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験）のいずれでも，すべての有害事象の調査期間は治験薬の投与開始から最終投与日の 30 日後までとし，調査の結果であるか，被験者の自発報告であるかにかかわらず調査した。重篤な有害事象及び治験実施計画書に関連する非重篤な有害事象は，被験者の同意を取得した時点から調査した。

治験薬投与後に発現した有害事象の定義

安全性評価に用いた治験薬投与後に発現した有害事象の定義について，安全性併合解析を表 2.7.4-5 に，個別試験を表 2.7.4-6 に示す。

安全性併合解析の有害事象の要約及び解析には，特に記載のない限り，治験薬投与後に発現した有害事象のみを含めた。治験薬投与後に発現した有害事象は，概して，治験薬投与開始日から最終投与後 30 日までに発現した有害事象と定義した。ただし，この定義は解析対象集団によって異なる。

収集した有害事象の発現日が欠如していた場合，その有害事象が治験薬投与後に発現していないこと（消失日が治験薬投与開始日より前であった，など）が確認できなければ，当該事象を治験薬投与後に発現した有害事象として取り扱うこととした。

表 2.7.4-5. 安全性評価に用いた治験薬投与後に発現した有害事象の定義（安全性併合解析）

解析対象集団	治験薬投与後に発現した有害事象の定義	初回又は最終投与の定義
PC IND 集団	治験薬投与開始日から以下の時点までに発現した有害事象。 ・8 週間の導入療法期 (Part 1) での最終投与後 30 日まで ・導入療法の延長治療期の (Part 2)，維持療法期 (M14-234 試験 SS 3) 又は長期継続投与試験 (M14-533 試験) での治験薬投与開始日の前日まで	初回投与：いずれかの試験の導入療法期の治験薬 (ウパダシチニブ又はプラセボ) の初回投与。
EXT IND 集団	治験薬投与開始日から以下の時点までに発現した有害事象。 ・導入療法の延長治療期 (Part 2) での最終投与後 30 日まで ・維持療法期 (M14-234 試験 SS 3) での治験薬投与開始日の前日まで	初回投与：導入療法期の治験薬 (ウパダシチニブ 45 mg) の初回投与。
RESP MAIN 集団	Cohort 1 の要約では，治験薬投与開始日から以下の時点までに発現した有害事象。 ・M14-234 試験 SS 3 での最終投与後 30 日 [a] まで ・M14-533 試験での治験薬投与開始日の前日まで Cohort 1 及び 3 の要約では，治験薬投与開始日から以下の時点までに発現した有害事象。 ·M14-234 試験 SS 3 又は M14-533 試験での最終投与後 30 日 [a] まで ·M14-533 試験で用量を変更した治験薬の投与開始日の前日まで	初回投与：維持療法期 (M14-234 試験 SS 3, Cohort 1 又は 3) の治験薬 (ウパダシチニブ又はプラセボ) の初回投与。
ALL TRT[subj] 集団	各 Cohort で定義した治験薬投与開始日から最終投与後 30 日 [a] までに発現した有害事象。	初回投与：Cohort [A]–[F] ではウパダシチニブ，Cohort [G]ではプラセボの初回投与。 最終投与：Cohort [A], [C]，[D]，[F]ではウパダシチニブ，Cohort [B], [E]ではウパダシチニブ又はプラセボ，Cohort [G]ではプラセボの最終投与。
ALL TRT[dose] 集団	治験薬最終投与後 30 日 [a] までに発現した有害事象 (有害事象発現時の直近に被験者が投与されていた治験薬の用量の有害事象とした) 。	---

a. データカットオフによる解析では，データカットオフ日を治験薬投与後の期間の終点とした。

Cross reference：ISS SAP

25

表 2.7.4-6. 安全性評価に用いた治験薬投与後に発現した有害事象の定義（個別試験）

試験番号	解析対象集団	治験薬投与後に発現した有害事象の定義
M14-234 SS 1	SA 集団	SS 1 を中止した被験者，及び SS 3 又は M14-533 試験に組み入れられなかった被験者では，SS 1 での治験薬投与開始日から最終投与後 30 日までに発現した又は悪化した有害事象。 SS 3 又は M14-533 試験に組み入れられた被験者では，SS 1 での治験薬投与開始日から SS 3 又は M14-533 試験での治験薬投与開始までに発現した又は悪化した有害事象。
M14-234 SS 2 及び M14-675	SA1 集団	Part 1 の治験薬投与後に発現した有害事象は，Part 1 での治験薬投与開始日から以下の時点までに発現した有害事象。 ・Part 2 に組み入れられた被験者では，Part 2 での治験薬投与開始まで ・SS 3 に組み入れられた被験者では，SS 3 での治験薬投与開始まで ・Part 2 又は SS 3 に組み入れられなかった被験者では，治験薬最終投与後 30 日まで
	SA2 集団	Part 2 の治験薬投与後に発現した有害事象は，Part 2 での非盲検下でのウパダシチニブ投与開始日から以下の時点までに発現した有害事象。 ・SS 3 に組み入れられた被験者では，SS 3 での治験薬投与開始まで ・SS 3 に組み入れられなかった被験者では，治験薬最終投与後 30 日まで
	SA UPA 集団	治験薬投与後に発現した有害事象は，Part 1 又は Part 2 でのウパダシチニブ投与開始日から以下の時点までに発現した有害事象。 ・SS 3 に組み入れられた被験者では，SS 3 での治験薬投与開始まで ・Part 2 又は SS 3 に組み入れられなかった被験者では，Part 1 での治験薬最終投与後 30 日まで ・Part 2 に組み入れられ，SS 3 に組み入れられなかった被験者では，Part 2 での治験薬最終投与後 30 日まで
M14-234 SS 3	SAA 集団 SAB 集団 SAC 集団 SAD 集団	SS 3 での治験薬投与開始日から以下の時点までに発現した有害事象。 ・M14-533 試験に組み入れられなかった被験者では，治験薬最終投与後 30 日まで ・M14-533 試験に組み入れられた被験者では，M14-533 試験での治験薬投与開始まで
	SA UPA 集団	SS 3 でのウパダシチニブ投与開始日から以下の時点までに発現した有害事象。 ・M14-533 試験に組み入れられなかった被験者では，治験薬最終投与後 30 日まで ・M14-533 試験に組み入れられた被験者では，M14-533 試験での治験薬投与開始まで
M14-533	SA1 集団 SA2 集団 SA UPA 集団	M14-533 試験での治験薬投与開始日から最終投与後 30 日までに発現した有害事象。

SA 集団 = 安全性解析対象集団，UPA = ウパダシチニブ

注：M14-234 試験 SS 2，M14-675 試験，M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験では，収集した有害事象の発現日が欠如していた場合，その有害事象が治験薬投与後に発現していないこと（消失日が治験薬投与開始日より

前であった，など）が確認できなければ，当該事象を治験薬投与後に発現した有害事象として取り扱うこととした。

Cross reference：M14-234 試験 SS 1 SAP，M14-234 試験 SS 2 SAP，M14-675 試験 SAP，M14-234 試験 SS 3 SAP，M14-533 試験 SAP

有害事象の集計方法

安全性併合解析では，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用い，器官別大分類（以下「SOC」）別及び基本語（以下「PT」）別に有害事象を集計した。

有害事象の集計では，発現割合，100 人年あたりの発現件数（件/100 人年）及び 100 人年あたりの発現被験者数（例/100 人年）を算出した。発現割合の算出では，分母は全被験者数，分子は有害事象の発現被験者数とした。

100 人年あたりの発現件数は，分母は有害事象の総曝露期間（年），分子は有害事象の発現件数とし，分子を分母で除したものに 100 を乗じて算出した。同一被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合，発現した有害事象のすべてを発現件数として計数した。有害事象の総曝露期間は，「（治験薬最終投与日 – 投与開始日 + 1）/ 365.25」から算出した。

100 人年あたりの発現被験者数は，分母は最初の有害事象が発現するまでの被験者の総リスク期間（年），分子は有害事象の発現被験者数として，100 人年あたりの発現件数と同様に算出した。分母の総リスク期間は，有害事象が発現していない被験者では有害事象のリスク期間（曝露期間）とし，有害事象が発現した被験者では「有害事象の最初の発現日 – 治験薬投与開始日 + 1」から算出した。

また，有害事象の集計に加え，治験薬と関連ありの有害事象，高度（重症度不明を含む）の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象も集計した。

EXT IND 集団では，導入療法期終了時まで（導入療法 1–8 週）と延長治療期終了時まで（導入療法 1–16 週）に分けて有害事象を集計した。

重症度の定義

安全性評価に用いた個別試験（M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2，M14-675 試験，M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験）のいずれでも，（米）国立がん研究所（以下「NCI」）の有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」）version 4.03 の基準に該当する場合，この基準に従って有害事象の重症度を評価した。報告された事象に対して適切な基準がない場合，治験責任医師は以下の定義に従って有害事象の重症度を評価した。

- 軽度（Grade 1）：無症状又は軽度の症状，臨床的所見又は診断所見のみ，治療介入不要
- 中等度（Grade 2）：最小限の局所又は非侵襲性の治療介入を要する，年齢に応じた手段的日常生活動作の制限が生じる（手段的日常生活動作とは，

食事の準備，食料品又は衣類の買い物，電話機の使用，金銭管理などを指す）

- 高度（Grade 3–5）
  - Grade 3：重症又は医学的に重要であるが緊急的に生命を脅かす可能性はない，入院又は入院期間の延長，障害，自立日常生活動作の制限が生じる（自立日常生活動作とは，入浴，着替え，食事，排泄，服薬，寝たきりでないことを指す）
  - Grade 4：生命を脅かす結果に至る，緊急の治療介入を要する
  - Grade 5：有害事象に関連する死亡

<u>因果関係の定義</u>

安全性評価に用いた個別試験（M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2，M14-675 試験，M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験）のいずれでも，治験責任医師は，以下の定義に従って有害事象の治験薬との因果関係を評価した。

- 関連あり（Reasonable possibility）：
  治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在する有害事象
- 関連なし（No reasonable possibility）：
  治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在しない有害事象

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，治験責任医師はその他の原因を示すこととした。

<u>重篤な有害事象の定義</u>

安全性評価に用いた個別試験（M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2，M14-675 試験，M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験）のいずれでも，有害事象が以下の基準に該当する場合，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。

MedDRA の version

安全性併合解析及び安全性評価に用いた個別試験（M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2，M14-675 試験，M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験）のいずれでも，有害事象コーディング辞書として MedDRA version 23.0（有害事象和訳辞書は MedDRA/J）を用いた。

特に注目すべき有害事象の定義

安全性併合解析の特に注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4-7 に示す。

表 2.7.4-7. 安全性併合解析の特に注目すべき有害事象の定義

特に注目すべき有害事象	MedDRA 検索式	検索基準
重篤な感染症	CMQ	「感染症」のうち重篤な事象
日和見感染 (結核及び帯状疱疹を除く)	CMQ	「日和見感染 (結核及び帯状疱疹を除く)」
帯状疱疹	CMQ	「帯状疱疹」
活動性結核	CMQ	「活動性結核」
薬剤に関連する肝障害	SMQ (狭域)	「薬剤に関連する肝障害 - 包括的検索」
貧血	CMQ	「非溶血性及び非再生不良性貧血」
好中球減少症	CMQ	「血液学的毒性 - 好中球減少症」
リンパ球減少症	CMQ	「血液学的毒性 - リンパ球減少症」
クレアチンホスホキナーゼ増加	PT	「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」
腎機能障害	SMQ (狭域)	「急性腎不全」
消化管穿孔	SMQ「消化管の穿孔」(狭域) のうちメディカルレビューで判定された事象	---
悪性腫瘍	SMQ	「悪性腫瘍」
非黒色腫皮膚癌 (NMSC)	SMQ (狭域)	SMQ「悪性皮膚腫瘍」(狭域) から CMQ「黒色腫」を除く
NMSC を除く悪性腫瘍	---	SMQ「悪性腫瘍」(狭域) から「NMSC」を除く
リンパ腫	SMQ	「悪性リンパ腫」
心血管事象	CAC で判定された事象	---
主要心血管事象 (MACE) [a]	(同上)	---
心血管事象による死亡	(同上)	---
非致死性心筋梗塞	(同上)	---
非致死性脳卒中	(同上)	---
その他の心血管事象	(同上)	---
死亡 (原因未特定/不明)	(同上)	---
血栓症	CAC で判定された事象	---
静脈血栓塞栓症 [b]	(同上)	---
深部静脈血栓症	(同上)	---
肺塞栓症	(同上)	---
その他の静脈血栓症	(同上)	---
動脈血栓塞栓症 (非心臓性, 非神経性)	(同上)	---

a. MACE は，心血管事象による死亡，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義した。
b. 静脈血栓塞栓症は，深部静脈血栓症及び肺塞栓症（致死性及び非致死性）と定義した。

Cross reference：ISS SAP

<u>有害事象の部分集団解析</u>

安全性併合解析では，有害事象の概要，SOC 及び PT 別の有害事象，並びに特に注目すべき有害事象の概要について，PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL $TRT_{[subj]}$集団を用いて，以下の内因性要因及び外因性要因を因子とした部分集団解析を実施した。

内因性要因：

- 性別（男性，女性）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 人種（白人，白人以外）
- 地域（米国，米国以外）
- 体容量指数（以下「BMI」）（30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上）
- スクリーニング時の推算糸球体濾過率（以下「eGFR」）（90 mL/min/1.73 m^2 以上，60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満，40 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満，40 mL/min/1.73 m^2 未満）

外因性要因：

- Bio-IR の状態（Bio-IR，Non-bio-IR）
- 生物学的製剤の前治療歴（1 回以下，1 回超）
- ベースラインのステロイドの使用（使用なし，0 mg/日超 10 mg/日未満，10 mg/日以上 30 mg/日未満，30 mg/日以上）
- ベースラインの免疫調節薬の使用（あり，なし）
- ベースラインのアミノサリチル酸製剤の使用（あり，なし）
- 導入療法の期間（8 週間以下，8 週間超）

導入療法の期間を因子とした部分集団解析は，RESP MAIN 集団，並びに ALL $TRT_{[subj]}$集団の Cohort [C]及び Cohort [D]を対象とした特に注目すべき有害事象の解析でのみ実施した。

帯状疱疹について，PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL $TRT_{[subj]}$集団を用いて，以下の部分集団解析を実施した。

- 地域（北米，西欧及びオセアニア，ラテンアメリカ，東欧，日本，アジア［日本を除く］，その他）
- 年齢（50 歳未満，50 歳以上 65 歳未満，65 歳以上）
- 帯状疱疹の既往歴（あり，なし）
- 帯状疱疹ワクチンの接種歴（あり，なし）

被験者数が少数の場合には，必要に応じて部分集団を併合することとした。

重篤な感染症について，PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL $TRT_{[subj]}$集団を用いて，以下の部分集団解析を実施した。

- ベースライン時の慢性閉塞性肺疾患の既往歴（あり，なし）- PT の慢性閉塞性肺疾患の既往歴
- ベースライン時の糖尿病の既往歴（あり，なし）- PT の糖尿病の既往歴
- 喫煙歴（非喫煙者，現喫煙者，元喫煙者，不明）

重篤な有害事象，重篤な感染症，薬剤に関連する肝障害，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，帯状疱疹及びクレアチンホスホキナーゼ増加について，PC IND 集団及び RESP MAIN 集団を用いて，部分集団解析を実施し，フォレストプロットを作成した。フォレストプロットには，リスク差及び 95%信頼区間（以下「CI」）を含めた。PC IND 集団では，有害事象の発現割合のリスク差及び 95%CI を試験サイズで調整した推定法 [1] を用いて算出した。RESP MAIN 集団では，100 人年あたりの発現件数のリスク差及び 95%CI を試験サイズで調整した推定法を用いて算出した。

COVID-19 関連事象の解析

安全性併合解析では，以下の MedDRA PT（MedDRA version 23.0 又はそれ以上）を発現した被験者を新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）症例とした。

- 無症候性 COVID-19
- コロナウイルス感染
- コロナウイルス検査陽性
- COVID-19
- COVID-19 肺炎
- COVID-19 治療
- 小児多臓器炎症症候群
- SARS-CoV-2 キャリアー
- SARS-CoV-2 性敗血症
- SARS-CoV-2 検査偽陰性
- SARS-CoV-2 検査陽性
- SARS-CoV-2 ウイルス血症
- COVID-19 の疑い

COVID-19 関連事象及び COVID-19 に関連する死亡について，有害事象の概要表に要約し，COVID-19 関連事象を SOC 及び PT 別に要約した。

Cox 回帰モデルによる探索解析

ALL TRT[subj]集団の申請時のカットオフデータを用いて，一部の特に注目すべき有害事象について，Cox 回帰モデル [2] による探索解析を実施した。特に注目すべき有害事象ごとに，8 週間の導入療法期について最初の予測モデルを特定した。各有害事象の初回発現までの時間を従属変数とし，組み入れられた導入療法試験での最初のランダム化で用いた層及び最初にランダム化された治験薬の用量を共変量として本モデルに含めた。また，すべての人口統計学的特性及びベースライン特性（ISS の統計解析計画書［以下「SAP」］Section 7.4［5.3.5.3-2 項］）を追加の共変量としてモデルに含めた。一般的なモデル構築方法（ステップワイズ法など）を用いてモデルを特定した後，この最終モデルを導入療法後データモデル（維持療法期及び長期継続投与期）に適用し，追加の共変量として，導入療法期（及び延長治療期）の事象発現の有無，導入療法期（及び延長治療期）の曝露期間，治療の経路（例：再ランダム化された導入療法改善例，長期継続投与用量に割り付けられた導入療法非改善例など），維持療法期及び長期継続投与期に投与された治験薬に関して検討した。

2.7.4.1.1.2.3 臨床検査

安全性併合解析の臨床検査の評価項目は，血液学的検査がヘモグロビン，好中球，リンパ球，血小板及び白血球，血液生化学検査がクレアチニン，総ビリルビン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」），アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」），アルカリホスファターゼ（以下「ALP」），クレアチンホスホキナーゼ，総コレステロール，低比重リポ蛋白コレステロール（以下「LDL-C」），高比重リポ蛋白コレステロール（以下「HDL-C」）及び中性脂肪であった。

安全性併合解析の臨床検査の解析方法を以下に示す。

臨床検査値のベースラインからの変化量

血液学的検査及び血液生化学検査パラメータ（ヘモグロビン，好中球，リンパ球，血小板，白血球，クレアチニン，AST，ALT，クレアチンホスホキナーゼ，総コレステロール，LDL-C，HDL-C，LDL-C/HDL-C，総コレステロール/HDL-C）について，PC IND 集団，EXT IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を対象として，測定時点ごとにベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。ベースラインから最終測定時点までの変化量についても同様に要約統計量を算出した。ベースライン値は，いずれの解析対象集団でも，導入療法期の治験薬初回投与前の最終測定値とした。

ベースライン及びベースライン後の測定時点の両方の測定値が得られた被験者を対象に，要約統計量を算出した。

PC IND 集団及び RESP MAIN 集団（Cohort 1 のみ）を対象として，共分散分析（以下「ANCOVA」）モデルを用いて最終測定時点（PC IND 集団では導入療法期の最終測定時点，RESP MAIN 集団では維持療法期の盲検下での最終測定時点）のベースラインからの変化量の併合群間差（各ウパダシチニブ併合群とプラセボ併合群の差）の最小二乗平均及び標準誤差を示した。ベースライン値及び試験/Substudy を共変量とした。PC IND 集団及び RESP MAIN 集団を対象として，ベースラインからの平均変化量の経時的推移（ANCOVA モデルから算出した最小二乗平均）を標準誤差と共に図に示した。EXT IND 集団及び RESP MAIN 集団（Cohort 1 及び 3）を対象とした要約及びプロットは，平均変化量の未調整データに基づいた。RESP MAIN 集団（Cohort 1 及び 3）の要約には，再割り当てされた来院，又は ISS の SAP Section 8.0［5.3.5.3-2 項］に定義した来院の許容範囲を用いた。

ALL $TRT_{[subj]}$集団のうち，導入療法期にウパダシチニブ 45 mg の投与を受け，維持療法期又は長期継続投与期に治験薬を 1 回以上投与した被験者を対象として，ベースラインからの平均変化量の経時的推移（再割り当てされた来院，又は ISS の SAP Section 8.0［5.3.5.3-2 項］に定義した来院の許容範囲による）について，要約統計量を算出し，平均変化量及び標準誤差を図に示した。変化量の算出には，導入療法期のベースラインを用いた。

<u>臨床検査値のベースラインからのシフト</u>

血液学的検査及び血液生化学検査パラメータ（総ビリルビン及び ALP を除く）について，PC IND 集団，EXT IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL $TRT_{[subj]}$集団を対象として，シフト解析を実施した。

シフト解析では，ベースライン及びベースライン後の臨床検査値を NCI-CTCAE（version 4.03）に基づき Grade 0，Grade 1，Grade 2，Grade 3 又は Grade 4 に分類した。ただし，脂質パラメータについては，全米コレステロール教育プログラム成人治療第 3 委員会のガイドラインに基づく以下のカテゴリーに分類した。

- LDL-C（3.36 mmol/L 未満，3.36 mmol/L 以上 4.14 mmol/L 未満，4.14 mmol/L 以上）
- HDL-C（1.03 mmol/L 未満，1.03 mmol/L 以上）
- 総コレステロール（5.17 mmol/L 未満，5.17 mmol/L 以上 6.21 mmol/L 未満，6.21 mmol/L 以上）
- 中性脂肪（1.69 mmol/L 未満，1.69 mmol/L 以上 2.26 mmol/L 未満，2.26 mmol/L 以上）

ベースラインの Grade から治験薬投与後の最悪 Grade へのシフトを要約した。更に，ベースラインからの Grade の悪化（ベースラインで Grade 欠測若しくは Grade 0 でベースライン後のいずれかの測定時点で Grade 1–4 となった被験者，又はベースラインが異常値でベースライン後のいずれかの測定時点で Grade が 1 段階以上悪化した被験者）が認められた被験者を要約した。

PC IND 集団を対象としたシフトの要約では，発現割合を試験サイズで調整した推定法 [1] を用いて算出した。

臨床的な意義があると判断した臨床検査値

臨床検査値の重症度は，NCI-CTCAE（version 4.03）を用いて評価した。臨床的な意義があると判断した臨床検査値の基準は，ベースラインと比較して悪化し，Grade 2–4 に該当した場合とした。PC IND 集団，EXT IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL $TRT_{[subj]}$集団を対象として，臨床的な意義があると判断した臨床検査値の基準に該当した被験者数及びその割合を要約した。PC IND 集団では，割合の併合群間差（各ウパダシチニブ併合群とプラセボ併合群の差）の 95%CI を試験サイズで調整した推定法 [1] を用いて算出した。

肝毒性の評価

潜在的な肝毒性について評価するため，PC IND 集団，EXT IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL $TRT_{[subj]}$集団を対象として，治験薬投与後の臨床検査値の最大値が以下の基準に該当した被験者数及びその割合を要約した。

- AST 単独，ALT 単独，及び AST 又は ALT が，ベースライン後に基準値上限（以下「ULN」）の 3 倍以上，ULN の 5 倍以上，ULN の 10 倍以上又は ULN の 20 倍以上。
- ALP がベースライン後に ULN の 1.5 倍以上。
- 総ビリルビンがベースライン後に ULN の 2 倍以上。
- 以下の Hy's law に該当する潜在的な肝毒性。
  - AST 又は ALT が ULN の 3 倍超，かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超（ベースライン後のいずれかの測定時点）
  - AST 又は ALT が ULN の 3 倍超，かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超（ベースライン後のいずれかの測定時点）
  - AST 又は ALT が ULN の 3 倍超，かつ 30 日以内に総ビリルビンが ULN の 2 倍超（この 30 日以内とは，ベースライン後の AST 又は ALT 増加から 30 日以内を指す）

重篤な薬物肝毒性の評価（以下「eDISH」）として，ベースライン後の ALT の最大値に対するベースライン後の総ビリルビン（ALT の最大値から 30 日以内での最大値）をプロットした（いずれの検査値も ULN に対する相対比）。ALP に対する総ビリルビンについても，ALT に対する総ビリルビンと同じ方法でプロットした。

ALL $TRT_{[subj]}$集団の全体の解析で 10 例以上に発現した場合は，ALT が初めて ULN の 3 倍以上になるまでの時間，AST が初めて ULN の 3 倍以上になるまでの時間，及び AST 又は ALT のいずれかが初めて ULN の 3 倍以上になるまでの時間を，Kaplan-Meier 法で推定した累積発現率を

用いて評価することとした。累積発現率は，Cohort [A]–[G]を対象にプロットした。更に，10 例以上に発現した場合は，Cohort [A]–[G]を対象にハザード比を経時的にプロットすることとした。

2.7.4.1.1.2.4 バイタルサイン

安全性併合解析のバイタルサインの評価項目は，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温及び体重であった。

安全性併合解析のバイタルサインの解析方法を以下に示す。

バイタルサインのベースラインからの変化量

バイタルサインについて，PC IND 集団，EXT IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL $TRT_{[subj]}$ 集団を対象として，測定時点ごとにベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。ベースラインから最終測定時点までの変化量についても同様に要約統計量を算出した。ベースライン値は，いずれの解析対象集団でも，導入療法期の治験薬初回投与前の最終測定値とした。

ベースライン及びベースライン後の測定時点の両方の測定値が得られた被験者を対象に，要約統計量を算出した。

PC IND 集団及び RESP MAIN 集団（Cohort 1 のみ）を対象として，ANCOVA モデルを用いて最終測定時点（PC IND 集団では導入療法期の最終測定時点，RESP MAIN 集団では維持療法期の盲検下での最終測定時点）のベースラインからの変化量の併合群間差（各ウパダシチニブ併合群とプラセボ併合群の差）の最小二乗平均及び標準誤差を示した。ベースライン値及び試験/Substudy を共変量とした。PC IND 集団及び RESP MAIN 集団を対象として，ベースラインからの平均変化量の経時的推移（ANCOVA モデルから算出した最小二乗平均）を標準誤差と共に図に示した。EXT IND 集団及び RESP MAIN 集団（Cohort 1 及び 3）を対象とした要約及びプロットは，平均変化量の未調整データに基づいた。RESP MAIN 集団（Cohort 1 及び 3）の要約には，再割り当てされた来院，又は ISS の SAP Section 8.0［5.3.5.3-2 項］に定義した来院の許容範囲を用いた。

ALL $TRT_{[subj]}$集団のうち，導入療法期にウパダシチニブ 45 mg の投与を受け，維持療法期又は長期継続投与期に治験薬を 1 回以上投与した被験者を対象として，ベースラインからの平均変化量の経時的推移（再割り当てされた来院，又は ISS の SAP Section 8.0［5.3.5.3-2 項］に定義した来院の許容範囲による）について，要約統計量を算出し，平均変化量及び標準誤差を図に示した。変化量の算出には，導入療法期のベースラインを用いた。

臨床的な意義があると判断したバイタルサイン

安全性併合解析における臨床的な意義があると判断したバイタルサインの基準を表 2.7.4-8 に示す。本基準は，NCI-CTCAE 基準に基づき，事前に設定した。

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体重）について，PC IND 集団，EXT IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT$_{[subj]}$集団を対象として，ベースライン後に臨床的な意義があると判断したバイタルサインの基準（表 2.7.4-8）に該当した被験者数及びその割合を，測定項目ごとに要約した。

表 2.7.4-8. 安全性併合解析における臨床的な意義があると判断したバイタルサインの基準

バイタルサイン	カテゴリー	基準
収縮期血圧	低値	≤ 90 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 低下
	高値	≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇
拡張期血圧	低値	≤ 50 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 低下
	高値	≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇
脈拍数	低値	≤ 50 bpm かつベースラインから≥ 15 bpm 低下
	高値	≥ 120 bpm かつベースラインから≥ 15 bpm 上昇
体重	低値	ベースラインから> 7%減少
	高値	ベースラインから> 7%増加

Cross reference：ISS SAP

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団の曝露状況（期間の要約）を表 2.7.4-9 に示す。

PC IND 集団では，719 例がウパダシチニブを投与され（ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回併合群［以下「45 mg 併合群」］），378 例がプラセボを投与された（プラセボ 1 日 1 回併合群［以下「プラセボ併合群」］）。曝露期間の平均値は，45 mg 併合群で 8.0 週間，プラセボ併合群で 7.7 週間であった。総曝露期間は，45 mg 併合群で 109.9 人年，プラセボ併合群で 55.7 人年であった。

PC IND 集団の曝露状況（期間別の被験者数）を ISS Table 2.3　1.2 に示す。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団の曝露状況（期間の要約）を J-ISS Table 2.3　1.1_J に示す。

PC IND 集団の日本人部分集団では，117 例がウパダシチニブを投与され（45 mg 併合群），56 例がプラセボを投与された（プラセボ併合群）。曝露期間の平均値は，45 mg 併合群で 7.8 週間，プラセボ併合群で 7.5 週間であった。総曝露期間は，45 mg 併合群で 17.4 人年，プラセボ併合群で 8.0 人年であった。

PC IND 集団の日本人部分集団の曝露状況（期間別の被験者数）を J-ISS Table 2.3　1.2 J に示す。

表 2.7.4-9. 曝露状況（期間の要約，PC IND 集団）

Category Variable	Placebo (N=378)	UPA 45 mg QD (N=719)
Duration in Weeks		
n	378	719
Mean (SD)	7.7 (1.61)	8.0 (1.05)
Median	8.0	8.0
Q1, Q3	7.9, 8.3	7.9, 8.3
Min, Max	0.1, 10.6	0.6, 13.1
Duration in Patient-years	55.7	109.9

Note: The duration (weeks) is defined as (last dose date - first dose date during the Induction Period (Part 1) + 1)/7.
Treatment duration in patient-years is defined as (last dose date - first dose date + 1)/365.25.

Cross reference：ISS Table 2.3__1.1

39

2.7.4.1.2.2 導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団の曝露状況（期間の要約）を表 2.7.4-10 に示す。

EXT IND 集団では，127 例がウパダシチニブを投与された（45 mg 併合群）。45 mg 併合群の曝露期間の平均値は 16.1 週間，総曝露期間は 39.1 人年であった。

EXT IND 集団の曝露状況（期間別の被験者数）を ISS Table 2.3　2.2 に示す。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団の曝露状況（期間の要約）を J-ISS Table 2.3　2.1_J に示す。

EXT IND 集団の日本人部分集団では，14 例がウパダシチニブを投与された（45 mg 併合群）。45 mg 併合群の曝露期間の平均値は 16.1 週間，総曝露期間は 4.3 人年であった。

EXT IND 集団の日本人部分集団の曝露状況（期間別の被験者数）を J-ISS Table 2.3　2.2_J に示す。

表 2.7.4-10. 曝露状況（期間の要約，EXT IND 集団）

Category Variable	UPA 45 mg QD (N=127)
Duration in Weeks	
n	127
Mean (SD)	16.1 (1.29)
Median	16.1
Q1, Q3	15.9, 16.4
Min, Max	9.1, 21.1
Duration in Patient-years	39.1

Note: The duration (weeks) is defined as (last dose (UPA) date (Part 2) - first dose (UPA) date (Part 1) during the Induction Period + 1)/7.
Treatment duration in patient-years is defined as (last dose date - first dose date + 1)/365.25.

Cross reference：ISS Table 2.3__2.1

2.7.4.1.2.3 改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の曝露状況（期間の要約）を表 2.7.4-11 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，501 例がウパダシチニブを投与され（ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回併合群［以下「15 mg 併合群」］250 例，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回併合群［以下「30 mg 併合群」］251 例），245 例がプラセボを投与された（プラセボ併合群）。曝露期間の平均値は，15 mg 併合群で 38.1 週間，30 mg 併合群で 41.3 週間，プラセボ併合群で 27.3 週間であった。総曝露期間は，15 mg 併合群で 182.4 人年，30 mg 併合群で 198.7 人年，プラセボ併合群で 128.1 人年であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，576 例がウパダシチニブを投与された（15 mg 併合群 285 例，30 mg 併合群 291 例）。曝露期間の平均値は，15 mg 併合群で 58.0 週間，30 mg 併合群で 54.5 週間であった。総曝露期間は，15 mg 併合群で 316.9 人年，30 mg 併合群で 304.0 人年であった。

RESP MAIN 集団の曝露状況（期間別の被験者数）を ISS Table 2.3　3.2 に示す。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の曝露状況（期間の要約）を J-ISS Table 2.3　3.1_J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，90 例がウパダシチニブを投与され（15 mg 併合群 45 例，30 mg 併合群 45 例），41 例がプラセボを投与された（プラセボ併合群）。曝露期間の平均値は，15 mg 併合群で 43.8 週間，30 mg 併合群で 43.0 週間，プラセボ併合群で 27.8 週間であった。総曝露期間は，15 mg 併合群で 37.8 人年，30 mg 併合群で 37.1 人年，プラセボ併合群で 21.9 人年であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，100 例がウパダシチニブを投与された（15 mg 併合群 46 例，30 mg 併合群 54 例）。曝露期間の平均値は，15 mg 併合群で 69.0 週間，30 mg 併合群で 57.1 週間であった。総曝露期間は，15 mg 併合群で 60.8 人年，30 mg 併合群で 59.0 人年であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の曝露状況（期間別の被験者数）を J-ISS Table 2.3　3.2_J に示す。

表 2.7.4-11. 曝露状況（期間の要約，RESP MAIN 集団）

Category Variable	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] Placebo (N=245)	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250)	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251)	M14-234 SS3 Cohort 1 and 3 [B] UPA 15 mg QD (N=285)	M14-234 SS3 Cohort 1 and 3 [B] UPA 30 mg QD (N=291)
Duration in Weeks					
n	245	250	251	285	291
Mean (SD)	27.3 (17.64)	38.1 (15.85)	41.3 (14.49)	58.0 (38.91)	54.5 (31.16)
Median	24.0	44.4	50.7	51.3	49.4
Q1, Q3	10.4, 46.7	27.3, 52.0	31.3, 52.0	32.0, 70.1	31.1, 77.4
Min, Max	0.3, 60.7	0.3, 57.0	1.1, 64.0	0.3, 224.1	1.1, 157.1
Duration in Patient-years	128.1	182.4	198.7	316.9	304.0

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from cohort 1 plus M14-234 Substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 Substudy 3 (cohort 3).
Note: The duration (weeks) is defined as (last dose date - first dose date + 1 - Excluded Time)/7.
The first dose date is first dose of study drug (PBO or UPA) during the Maintenance Period.
The first dose date is first dose of study drug (PBO or UPA) during the Maintenance Period.
For Cohort 1, the last dose date is last dose of study drug received in M14-234 Substudy 3.
For Cohort 1 and 3, for subjects who enter M14-533 on the same UPA dose they received during M14-234 Substudy 3 (Cohort 2), the last dose date is the last date of entry dose in Study M14-533 or last dose prior to subject changing their dose; for all other subjects, the last dose date is last dose of study drug received in M14-234 Substudy 3.
Treatment duration in patient-years is defined as (last dose date - first dose data + 1)/365.25.

Cross reference：ISS Table 2.3__3.1

43

2.7.4.1.2.4 全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の曝露状況（期間の要約）を表 2.7.4-12 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，1304 例がウパダシチニブを投与された（全ウパダシチニブ併合群）。全ウパダシチニブ併合群の曝露期間の平均値は 72.9 週間であり，総曝露期間は 1821.1 人年であった。

導入用量がウパダシチニブ 45 mg であった被験者のうち，導入用量後に投与された主要用量がウパダシチニブ 15 mg であった被験者（45 mg/15 mg 併合群）は 306 例，ウパダシチニブ 30 mg であった被験者（45 mg/30 mg 併合群）は 307 例であった。曝露期間の平均値は，45 mg/15 mg 併合群で 79.5 週間，45 mg/30 mg 併合群で 75.4 週間であった。総曝露期間は，45 mg/15 mg 併合群で 466.1 人年，45 mg/30 mg 併合群で 443.4 人年であった。

ALL TRT[subj]集団の曝露状況（期間別の被験者数）を ISS Table 2.3 4.2 に，ALL TRT[dose]集団の曝露状況を ISS Table 2.3 5.1（期間の要約）及び ISS Table 2.3 5.2（期間別の被験者数）に示す。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の曝露状況（期間の要約）を J-ISS Table 2.3 4.1 J に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，192 例がウパダシチニブを投与された（全ウパダシチニブ併合群）。全ウパダシチニブ併合群の曝露期間の平均値は 73.8 週間であり，総曝露期間は 271.7 人年であった。

45 mg/15 mg 併合群は 49 例，45 mg/30 mg 併合群は 54 例であった。曝露期間の平均値は，45 mg/15 mg 併合群で 89.0 週間，45 mg/30 mg 併合群で 72.6 週間であった。総曝露期間は，45 mg/15 mg 併合群で 83.5 人年，45 mg/30 mg 併合群で 75.2 人年であった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の曝露状況（期間別の被験者数）を J-ISS Table 2.3 4.2 J に示す。

表 2.7.4-12. 曝露状況（期間の要約，ALL TRT[subj]集団）

Category Variable	Induction = PBO [A] PBO (N=378)	----- Induction Dose < 45 mg QD [B] ---- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281)
Duration in Weeks			
n	378	36	281
Mean (SD)	16.6 (18.68)	156.8 (57.89)	108.8 (75.96)
Median	8.1	175.4	116.9
Q1, Q3	8.0, 14.4	161.9, 191.1	32.0, 178.3
Min, Max	0.1, 107.1	10.6, 231.6	0.3, 236.4
Duration in Patient-years	120.5	108.2	586.0

Note: NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Treatment duration in patient-years is defined as (last dose date - first dose date + 1)/365.25.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

45

Category Variable	UPA 45 mg/ NM (N=129)	UPA 45 mg/ PBO (N=245)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307)	Any UPA (N=1304)
	---------- Induction Dose = 45 mg QD [C] ----------				
Duration in Weeks					
n	129	245	306	307	1304
Mean (SD)	9.7 (5.35)	76.4 (44.43)	79.5 (42.80)	75.4 (40.97)	72.9 (58.73)
Median	8.1	68.7	70.9	68.3	58.3
Q1, Q3	5.7, 15.9	42.7, 96.3	46.7, 100.3	45.1, 96.1	27.1, 102.9
Min, Max	0.1, 21.1	8.7, 231.6	8.4, 232.4	9.1, 219.3	0.1, 236.4
Duration in Patient-years	24.1	358.9	466.1	443.4	1821.1

Note: NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Treatment duration in patient-years is defined as (last dose date - first dose date + 1)/365.25.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

Cross reference：ISS Table 2.3__4.1

2.7.4.1.2.5 改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団

RESP MAIN 集団の曝露状況（期間の要約，更新）を表 2.7.4-13 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，501 例がウパダシチニブを投与され（15 mg 併合群 250 例，30 mg 併合群 251 例），245 例がプラセボを投与された（プラセボ併合群）。曝露期間の平均値は，15 mg 併合群で 41.6 週間，30 mg 併合群で 45.4 週間，プラセボ併合群で 28.7 週間であった。総曝露期間は，15 mg 併合群で 199.4 人年，30 mg 併合群で 218.5 人年，プラセボ併合群で 135.0 人年であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，576 例がウパダシチニブを投与された（15 mg 併合群 285 例，30 mg 併合群 291 例）。曝露期間の平均値は，15 mg 併合群で 75.8 週間，30 mg 併合群で 76.2 週間であった。総曝露期間は，15 mg 併合群で 413.8 人年，30 mg 併合群で 425.2 人年であった。

RESP MAIN 集団の曝露状況（期間別の被験者数，更新）を ISS update Table 2.3　3.2 に示す。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の曝露状況（期間の要約，更新）を J-ISS update Table 2.3　3.1 J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，90 例がウパダシチニブを投与され（15 mg 併合群 45 例，30 mg 併合群 45 例），41 例がプラセボを投与された（プラセボ併合群）。曝露期間の平均値は，15 mg 併合群で 47.9 週間，30 mg 併合群で 46.7 週間，プラセボ併合群で 29.5 週間であった。総曝露期間は，15 mg 併合群で 41.3 人年，30 mg 併合群で 40.3 人年，プラセボ併合群で 23.2 人年であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，100 例がウパダシチニブを投与された（15 mg 併合群 46 例，30 mg 併合群 54 例）。曝露期間の平均値は，15 mg 併合群で 93.0 週間，30 mg 併合群で 80.1 週間であった。総曝露期間は，15 mg 併合群で 82.0 人年，30 mg 併合群で 82.9 人年であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の曝露状況（期間別の被験者数，更新）を J-ISS update Table 2.3　3.2 J に示す。

表 2.7.4-13. 曝露状況（期間の要約，RESP MAIN 集団，更新）

Category Variable	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] Placebo (N=245)	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250)	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251)	M14-234 SS3 Cohort 1 and 3 [B] UPA 15 mg QD (N=285)	M14-234 SS3 Cohort 1 and 3 [B] UPA 30 mg QD (N=291)
Duration in Weeks					
n	245	250	251	285	291
Mean (SD)	28.7 (18.72)	41.6 (16.23)	45.4 (14.02)	75.8 (47.42)	76.2 (40.35)
Median	24.1	51.7	52.0	60.7	76.0
Q1, Q3	10.4, 51.9	32.0, 52.1	45.4, 52.4	51.0, 100.9	47.1, 108.1
Min, Max	0.3, 60.7	0.3, 57.0	1.1, 64.0	0.3, 256.6	1.1, 189.6
Duration in Patient-years	135.0	199.4	218.5	413.8	425.2

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from cohort 1 plus M14-234 Substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 Substudy 3 (cohort 3).
Note: The duration (weeks) is defined as (last dose date - first dose date + 1 - Excluded Time)/7.
The first dose date is first dose of study drug (PBO or UPA) during the Maintenance Period.
The first dose date is first dose of study drug (PBO or UPA) during the Maintenance Period.
For Cohort 1, the last dose date is last dose of study drug received in M14-234 Substudy 3.
For Cohort 1 and 3, for subjects who enter M14-533 on the same UPA dose they received during M14-234 Substudy 3 (Cohort 2), the last dose date is the last date of entry dose in Study M14-533 or last dose prior to subject changing their dose; for all other subjects, the last dose date is last dose of study drug received in M14-234 Substudy 3.
Treatment duration in patient-years is defined as (last dose date - first dose data + 1)/365.25.

Cross reference：ISS update Table 2.3__3.1

2.7.4.1.2.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団

ALL TRT[subj]集団の曝露状況（期間の要約，更新）を表 2.7.4-14 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，1308 例がウパダシチニブを投与された（全ウパダシチニブ併合群）。全ウパダシチニブ併合群の曝露期間の平均値は 93.8 週間であり，総曝露期間は 2350.2 人年であった。

45 mg/15 mg 併合群は 306 例，45 mg/30 mg 併合群は 307 例であった。曝露期間の平均値は，45 mg/15 mg 併合群で 106.1 週間，45 mg/30 mg 併合群で 100.6 週間であった。総曝露期間は，45 mg/15 mg 併合群で 622.4 人年，45 mg/30 mg 併合群で 591.7 人年であった。

ALL TRT[subj]集団の曝露状況（期間別の被験者数，更新）を ISS update Table 2.3　4.2 に，ALL TRT[dose]集団の曝露状況を ISS update Table 2.3　5.1（期間の要約，更新）及び ISS update Table 2.3　5.2（期間別の被験者数，更新）に示す。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の曝露状況（期間の要約，更新）を J-ISS update Table 2.3　4.1 J に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，193 例がウパダシチニブを投与された（全ウパダシチニブ併合群）。全ウパダシチニブ併合群の曝露期間の平均値は 96.1 週間であり，総曝露期間は 355.3 人年であった。

45 mg/15 mg 併合群は 49 例，45 mg/30 mg 併合群は 54 例であった。曝露期間の平均値は，45 mg/15 mg 併合群で 118.1 週間，45 mg/30 mg 併合群で 97.5 週間であった。総曝露期間は，45 mg/15 mg 併合群で 110.9 人年，45 mg/30 mg 併合群で 100.9 人年であった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の曝露状況（期間別の被験者数，更新）を J-ISS update Table 2.3　4.2 J に示す。

表 2.7.4-14. 曝露状況（期間の要約，ALL TRT[subj]集団，更新）

Category Variable	Induction = PBO [A] PBO (N=378)	----- Induction Dose < 45 mg QD [B] ---- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285)
Duration in Weeks			
n	378	36	285
Mean (SD)	18.2 (22.94)	181.4 (68.70)	128.1 (86.08)
Median	8.1	206.5	119.4
Q1, Q3	8.0, 14.4	194.0, 222.6	46.1, 210.7
Min, Max	0.1, 139.6	10.6, 239.0	0.3, 268.9
Duration in Patient-years	131.5	125.2	699.5

Note: NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Treatment duration in patient-years is defined as (last dose date - first dose date + 1)/365.25.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

Category Variable	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129)	 UPA 45 mg/ PBO (N=245)	 UPA 45 mg/ 15 mg (N=306)	 UPA 45 mg/ 30 mg (N=307)	 Any UPA (N=1308)
Duration in Weeks					
n	129	245	306	307	1308
Mean (SD)	9.7 (5.35)	101.9 (50.61)	106.1 (47.12)	100.6 (47.02)	93.8 (67.65)
Median	8.1	100.0	100.0	96.6	85.9
Q1, Q3	5.7, 15.9	70.9, 126.1	72.1, 131.9	70.9, 127.0	38.1, 131.1
Min, Max	0.1, 21.1	8.7, 264.0	8.4, 264.9	9.1, 251.7	0.1, 268.9
Duration in Patient-years	24.1	478.5	622.4	591.7	2350.2

Note: NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Treatment duration in patient-years is defined as (last dose date - first dose date + 1)/365.25.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

Cross reference：ISS update Table 2.3__4.1

2.7.4.1.3 被験者の内訳

ISS の安全性併合解析対象集団別，導入療法の個別試験別及びランダム化された投与群別の被験者の内訳を表 2.7.4-15（全体集団）及び表 2.7.4-17（日本人部分集団），ALL TRT[subj]集団の導入療法の個別試験別及び導入用量別の併合群の内訳を表 2.7.4-16（全体集団），表 2.7.4-18（日本人部分集団）に示す。

ALL TRT[subj]集団の導入療法の個別試験別及び導入用量別の併合群の内訳（更新）を表 2.7.4-19（全体集団），表 2.7.4-20（日本人部分集団）に示す。

表 2.7.4-15. 導入療法の個別試験別及びランダム化された投与群別の被験者の内訳（安全性併合解析対象集団）

Induction Study / Treatment Group	ISS Populations [A] PC IND Analysis Set [B] (N=1097) n (%)	EXT IND Analysis Set [C] (N=127) n (%)	RESP MAIN Analysis Set [D] (N=821) n (%)	ALL TRT Analysis Set [E] (N=1377) n (%)
M14-234 Substudy 1	102 (9.3)		82 (10.0)	382 (27.7)
Placebo QD	46 (4.2)			46 (3.3)
UPA 7.5 mg QD				47 (3.4)
UPA 15 mg QD				49 (3.6)
UPA 30 mg QD				52 (3.8)
UPA 45 mg QD	56 (5.1)		37 (4.5)	56 (4.1)
UPA 30 mg QD [AR]				65 (4.7)
UPA 45 mg QD [AR]			45 (5.5)	67 (4.9)
M14-234 Substudy 2	474 (43.2)	59 (46.5)	340 (41.4)	474 (34.4)
Placebo QD	155 (14.1)		60 (7.3)	155 (11.3)
UPA 45 mg QD	319 (29.1)	59 (46.5)	280 (34.1)	319 (23.2)
M14-675	521 (47.5)	68 (53.5)	399 (48.6)	521 (37.8)
Placebo QD	177 (16.1)		96 (11.7)	177 (12.9)
UPA 45 mg QD	344 (31.4)	68 (53.5)	303 (36.9)	344 (25.0)

Note: AR = Additional randomization (these subjects were randomized separately to either upa 30 mg QD or UPA 45 mg QD);
PC IND = Placebo-controlled induction; EXT IND = Extended induction; RESP MAIN = Responders maintenance;
ALL_UPA = All upadacitinib ulcerative colitis.
[A] Includes all subjects who were included in the ISS analysis (by analysis set).
[B] Includes all subjects who were randomized to either placebo QD or UPA 45 mg QD (excluding subjects not part of the original M14-234 SS1 randomization.
[C] Includes all subjects who received UPA 45 mg during the induction phase (in Part 1 and Part 2).
[D] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg during the induction phase and were re-randomized to PBO, UPA 15 mg or UPA 30 mg.
[E] Include all subjecs who received at least one dose of study drug (PBO or UPA) at any time.

Cross reference：ISS Table 2.1__1.1

表 2.7.4-16. 導入療法の個別試験別及び導入用量別の併合群の内訳（ALL TRT[subj]集団）

		- Induction Dose < 45 mg QD [C] -		---------- Induction Dose = 45 mg QD [D] ----------				
Induction Study Induction Dose [Part 1: Part 2] [A]	Induction = PBO [B] PBO (N=378) n (%)	UPA 15-30 mg / PBO (N=36) n (%)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=281) n (%)	UPA 45 mg / NM (N=129) n (%)	UPA 45 mg / PBO (N=245) n (%)	UPA 45 mg / 15 mg (N=306) n (%)	UPA 45 mg / 30 mg (N=307) n (%)	Any UPA (N=1304) n (%)
M14-234 Substudy 1	46 (12.2)	36 (100)	217 (77.2)	12 (9.3)	27 (11.0)	43 (14.1)	41 (13.4)	376 (28.8)
[PBO: -]	46 (12.2)	0	40 (14.2)	0	0	0	0	40 (3.1)
[7.5 - 30 mg: -]	0	36 (100)	177 (63.0)	0	0	0	0	213 (16.3)
[45 mg: -]	0	0	0	12 (9.3)	27 (11.0)	43 (14.1)	41 (13.4)	123 (9.4)
M14-234 Substudy 2	155 (41.0)	0	33 (11.7)	58 (45.0)	105 (42.9)	118 (38.6)	123 (40.1)	437 (33.5)
[PBO: -]	70 (18.5)	0	33 (11.7)	0	0	0	0	33 (2.5)
[PBO: 45 mg]	85 (22.5)	0	0	25 (19.4)	22 (9.0)	19 (6.2)	19 (6.2)	85 (6.5)
[45 mg: -]	0	0	0	12 (9.3)	83 (33.9)	80 (26.1)	85 (27.7)	260 (19.9)
[45 mg: 45 mg]	0	0	0	21 (16.3)	0	19 (6.2)	19 (6.2)	59 (4.5)
M14-675	177 (46.8)	0	31 (11.0)	59 (45.7)	113 (46.1)	145 (47.4)	143 (46.6)	491 (37.7)
[PBO: -]	61 (16.1)	0	31 (11.0)	0	0	0	0	31 (2.4)
[PBO: 45 mg]	116 (30.7)	0	0	19 (14.7)	29 (11.8)	39 (12.7)	29 (9.4)	116 (8.9)
[45 mg: -]	0	0	0	12 (9.3)	84 (34.3)	88 (28.8)	92 (30.0)	276 (21.2)
[45 mg: 45 mg]	0	0	0	28 (21.7)	0	18 (5.9)	22 (7.2)	68 (5.2)

Note: NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Induction dose in part 1 and part 2 (if applicable).
[B] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA.
[C] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[D] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

Cross reference：ISS Table 2.1　1.3

表 2.7.4-17. 導入療法の個別試験別及びランダム化された投与群別の被験者の内訳（安全性併合解析対象集団，日本人部分集団）

	ISS Populations [A]			
Induction Study / Treatment Group	PC IND Analysis Set [B] (N=173) n (%)	EXT IND Analysis Set [C] (N=14) n (%)	RESP MAIN Analysis Set [D] (N=141) n (%)	ALL TRT Analysis Set [E] (N=204) n (%)
M14-234 Substudy 1	14 (8.1)		13 (9.2)	45 (22.1)
Placebo QD	4 (2.3)			4 (2.0)
UPA 7.5 mg QD				4 (2.0)
UPA 15 mg QD				5 (2.5)
UPA 30 mg QD				9 (4.4)
UPA 45 mg QD	10 (5.8)		9 (6.4)	10 (4.9)
UPA 30 mg QD [AR]				5 (2.5)
UPA 45 mg QD [AR]			4 (2.8)	8 (3.9)
M14-234 Substudy 2	78 (45.1)	7 (50.0)	60 (42.6)	78 (38.2)
Placebo QD	23 (13.3)		11 (7.8)	23 (11.3)
UPA 45 mg QD	55 (31.8)	7 (50.0)	49 (34.8)	55 (27.0)
M14-675	81 (46.8)	7 (50.0)	68 (48.2)	81 (39.7)
Placebo QD	29 (16.8)		20 (14.2)	29 (14.2)
UPA 45 mg QD	52 (30.1)	7 (50.0)	48 (34.0)	52 (25.5)

Note: AR = Additional randomization (these subjects were randomized separately to either upa 30 mg QD or UPA 45 mg QD);
PC IND = Placebo-controlled induction; EXT IND = Extended induction; RESP MAIN = Responders maintenance;
ALL_UPA = All upadacitinib ulcerative colitis.
[A] Includes all subjects who were included in the ISS analysis (by analysis set).
[B] Includes all subjects who were randomized to either placebo QD or UPA 45 mg QD (excluding subjects not part of the original M14-234 SS1 randomization.
[C] Includes all subjects who received UPA 45 mg during the induction phase (in Part 1 and Part 2).
[D] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg during the induction phase and were re-randomized to PBO, UPA 15 mg or UPA 30 mg.
[E] Include all subjecs who received at least one dose of study drug (PBO or UPA) at any time.

Cross reference：J-ISS Table 2.1__1.1_J

表 2.7.4-18. 導入療法の個別試験別及び導入用量別の併合群の内訳（ALL TRT[subj]集団，日本人部分集団）

		- Induction Dose < 45 mg QD [C] -		---------- Induction Dose = 45 mg QD [D] ----------				
Induction Study Induction Dose [Part 1: Part 2] [A]	Induction = PBO [B] PBO (N=56) n (%)	UPA 15-30 mg / PBO (N=3) n (%)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=29) n (%)	UPA 45 mg / NM (N=16) n (%)	UPA 45 mg / PBO (N=41) n (%)	UPA 45 mg / 15 mg (N=49) n (%)	UPA 45 mg / 30 mg (N=54) n (%)	Any UPA (N=192) n (%)
M14-234 Substudy 1	4 (7.1)	3 (100)	23 (79.3)	2 (12.5)	4 (9.8)	8 (16.3)	4 (7.4)	44 (22.9)
[PBO: -]	4 (7.1)	0	3 (10.3)	0	0	0	0	3 (1.6)
[7.5 - 30 mg: -]	0	3 (100)	20 (69.0)	0	0	0	0	23 (12.0)
[45 mg: -]	0	0	0	2 (12.5)	4 (9.8)	8 (16.3)	4 (7.4)	18 (9.4)
M14-234 Substudy 2	23 (41.1)	0	3 (10.3)	10 (62.5)	18 (43.9)	17 (34.7)	25 (46.3)	73 (38.0)
[PBO: -]	8 (14.3)	0	3 (10.3)	0	0	0	0	3 (1.6)
[PBO: 45 mg]	15 (26.8)	0	0	4 (25.0)	4 (9.8)	3 (6.1)	4 (7.4)	15 (7.8)
[45 mg: -]	0	0	0	4 (25.0)	14 (34.1)	14 (28.6)	16 (29.6)	48 (25.0)
[45 mg: 45 mg]	0	0	0	2 (12.5)	0	0	5 (9.3)	7 (3.6)
M14-675	29 (51.8)	0	3 (10.3)	4 (25.0)	19 (46.3)	24 (49.0)	25 (46.3)	75 (39.1)
[PBO: -]	9 (16.1)	0	3 (10.3)	0	0	0	0	3 (1.6)
[PBO: 45 mg]	20 (35.7)	0	0	0	6 (14.6)	8 (16.3)	6 (11.1)	20 (10.4)
[45 mg: -]	0	0	0	2 (12.5)	13 (31.7)	15 (30.6)	15 (27.8)	45 (23.4)
[45 mg: 45 mg]	0	0	0	2 (12.5)	0	1 (2.0)	4 (7.4)	7 (3.6)

Note: NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Induction dose in part 1 and part 2 (if applicable).
[B] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA.
[C] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[D] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

Cross reference：J-ISS Table 2.1　1.3　J

表 2.7.4-19. 導入療法の個別試験別及び導入用量別の併合群の内訳（ALL TRT[subj]集団，更新）

Induction Study Induction Dose [Part 1: Part 2] [A]	Induction = PBO [B] PBO (N=378) n (%)	- Induction Dose < 45 mg QD [C] - UPA 15-30 mg / PBO (N=36) n (%)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=285) n (%)	Induction Dose = 45 mg QD [D] UPA 45 mg / NM (N=129) n (%)	UPA 45 mg / PBO (N=245) n (%)	UPA 45 mg / 15 mg (N=306) n (%)	UPA 45 mg / 30 mg (N=307) n (%)	Any UPA (N=1308) n (%)
M14-234 Substudy 1	46 (12.2)	36 (100)	217 (76.1)	12 (9.3)	27 (11.0)	43 (14.1)	41 (13.4)	376 (28.7)
[PBO: -]	46 (12.2)	0	40 (14.0)	0	0	0	0	40 (3.1)
[7.5 - 30 mg: -]	0	36 (100)	177 (62.1)	0	0	0	0	213 (16.3)
[45 mg: -]	0	0	0	12 (9.3)	27 (11.0)	43 (14.1)	41 (13.4)	123 (9.4)
M14-234 Substudy 2	155 (41.0)	0	33 (11.6)	58 (45.0)	105 (42.9)	118 (38.6)	123 (40.1)	437 (33.4)
[PBO: -]	70 (18.5)	0	33 (11.6)	0	0	0	0	33 (2.5)
[PBO: 45 mg]	85 (22.5)	0	0	25 (19.4)	22 (9.0)	19 (6.2)	19 (6.2)	85 (6.5)
[45 mg: -]	0	0	0	12 (9.3)	83 (33.9)	80 (26.1)	85 (27.7)	260 (19.9)
[45 mg: 45 mg]	0	0	0	21 (16.3)	0	19 (6.2)	19 (6.2)	59 (4.5)
M14-675	177 (46.8)	0	35 (12.3)	59 (45.7)	113 (46.1)	145 (47.4)	143 (46.6)	495 (37.8)
[PBO: -]	61 (16.1)	0	35 (12.3)	0	0	0	0	35 (2.7)
[PBO: 45 mg]	116 (30.7)	0	0	19 (14.7)	29 (11.8)	39 (12.7)	29 (9.4)	116 (8.9)
[45 mg: -]	0	0	0	12 (9.3)	84 (34.3)	88 (28.8)	92 (30.0)	276 (21.1)
[45 mg: 45 mg]	0	0	0	28 (21.7)	0	18 (5.9)	22 (7.2)	68 (5.2)

Note: NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Induction dose in part 1 and part 2 (if applicable).
[B] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA.
[C] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[D] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

Cross reference：ISS update Table 2.1　1.3

表 2.7.4-20. 導入療法の個別試験別及び導入用量別の併合群の内訳（ALL TRT[subj]集団，日本人部分集団，更新）

		- Induction Dose < 45 mg QD [C] -			- Induction Dose = 45 mg QD [D] -			
Induction Study Induction Dose [Part 1: Part 2] [A]	Induction = PBO [B] PBO (N=56) n (%)	UPA 15-30 mg / PBO (N=3) n (%)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=30) n (%)	UPA 45 mg / NM (N=16) n (%)	UPA 45 mg / PBO (N=41) n (%)	UPA 45 mg / 15 mg (N=49) n (%)	UPA 45 mg / 30 mg (N=54) n (%)	Any UPA (N=193) n (%)
M14-234 Substudy 1	4 (7.1)	3 (100)	23 (76.7)	2 (12.5)	4 (9.8)	8 (16.3)	4 (7.4)	44 (22.8)
[PBO: -]	4 (7.1)	0	3 (10.0)	0	0	0	0	3 (1.6)
[7.5 - 30 mg: -]	0	3 (100)	20 (66.7)	0	0	0	0	23 (11.9)
[45 mg: -]	0	0	0	2 (12.5)	4 (9.8)	8 (16.3)	4 (7.4)	18 (9.3)
M14-234 Substudy 2	23 (41.1)	0	3 (10.0)	10 (62.5)	18 (43.9)	17 (34.7)	25 (46.3)	73 (37.8)
[PBO: -]	8 (14.3)	0	3 (10.0)	0	0	0	0	3 (1.6)
[PBO: 45 mg]	15 (26.8)	0	0	4 (25.0)	4 (9.8)	3 (6.1)	4 (7.4)	15 (7.8)
[45 mg: -]	0	0	0	4 (25.0)	14 (34.1)	14 (28.6)	16 (29.6)	48 (24.9)
[45 mg: 45 mg]	0	0	0	2 (12.5)	0	0	5 (9.3)	7 (3.6)
M14-675	29 (51.8)	0	4 (13.3)	4 (25.0)	19 (46.3)	24 (49.0)	25 (46.3)	76 (39.4)
[PBO: -]	9 (16.1)	0	4 (13.3)	0	0	0	0	4 (2.1)
[PBO: 45 mg]	20 (35.7)	0	0	0	6 (14.6)	8 (16.3)	6 (11.1)	20 (10.4)
[45 mg: -]	0	0	0	2 (12.5)	13 (31.7)	15 (30.6)	15 (27.8)	45 (23.3)
[45 mg: 45 mg]	0	0	0	2 (12.5)	0	1 (2.0)	4 (7.4)	7 (3.6)

Note: NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Induction dose in part 1 and part 2 (if applicable).
[B] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA.
[C] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[D] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

Cross reference：J-ISS update Table 2.1　1.3_J

2.7.4.1.3.1 導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団の被験者の内訳を表 2.7.4-21 に示す。

PC IND 集団の被験者の内訳は，45 mg 併合群 719 例，プラセボ併合群 378 例であった。8 週間のプラセボ対照導入療法期を完了した被験者の割合は，45 mg 併合群で 96.0%（690/719 例），プラセボ併合群で 90.2%（341/378 例）であった。8 週間のプラセボ対照導入療法期に治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，45 mg 併合群では「有害事象」（2.2%［16/719 例］），プラセボ併合群では「有害事象」及び「有効性の欠如」（各 4.0%［15/378 例］）であった。なお，45 mg 併合群で「有効性の欠如」により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，0.6%（4/719 例）であった。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団の被験者の内訳を J-ISS Table 2.1　2.1_J に示す。

PC IND 集団の日本人部分集団の被験者の内訳は，45 mg 併合群 117 例，プラセボ併合群 56 例であった。8 週間のプラセボ対照導入療法期を完了した被験者の割合は，45 mg 併合群で 94.0%（110/117 例），プラセボ併合群で 89.3%（50/56 例）であった。8 週間のプラセボ対照導入療法期に治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，いずれの併合群でも「有害事象」（45 mg 併合群 4.3%［5/117 例］，プラセボ併合群 5.4%［3/56 例］）であった。「有効性の欠如」により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，プラセボ併合群で 3.6%（2/56 例）であり，45 mg 併合群では認められなかった。

表 2.7.4-21. 被験者の内訳（PC IND 集団）

	Placebo (N=378) n (%)	UPA 45 mg QD (N=719) n (%)
Completed 8 Weeks of Study Drug	341 (90.2)	690 (96.0)
Prematurely Discontinued Study Drug $	37 (9.8)	29 (4.0)
Adverse event	15 (4.0)	16 (2.2)
Withdrew consent	6 (1.6)	7 (1.0)
Lost to follow-up	0	1 (0.1)
Lack of efficacy	15 (4.0)	4 (0.6)
COVID-19 infection	0	0
COVID-19 logistical restrictions	0	0
Other	1 (0.3)	1 (0.1)

$ During the 8-week placebo-controlled induction period.

Cross reference：ISS Table 2.1__2.1

2.7.4.1.3.2 導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団の被験者の内訳を表 2.7.4-22 に示す。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の被験者の内訳は，127 例であった。16 週間の導入療法期を完了した被験者の割合は，88.2%（112/127 例）であった。16 週間の導入療法期に治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，「有効性の欠如」（5.5%［7/127 例］）であった。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団の被験者の内訳を J-ISS Table 2.1　2.2_J に示す。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団の被験者の内訳は，14 例であった。16 週間の導入療法期を完了した被験者の割合は，100%（14/14 例）であった。

表 2.7.4-22. 被験者の内訳（EXT IND 集団）

	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
Completed 16 Weeks of Study Drug	112 (88.2)
Prematurely Discontinued Study Drug $	15 (11.8)
Adverse event	2 (1.6)
Withdrew consent	2 (1.6)
Lost to follow-up	1 (0.8)
Lack of efficacy	7 (5.5)
COVID-19 infection	0
COVID-19 logistical restrictions	0
Other	3 (2.4)

$ During the 16-week induction period.

Cross reference：ISS Table 2.1__2.2

2.7.4.1.3.3 改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の被験者の内訳を表 2.7.4-23 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 の被験者の内訳は，15 mg 併合群 250 例，30 mg 併合群 251 例，プラセボ併合群 245 例であった。維持療法期を完了した被験者の割合は，15 mg 併合群で 46.0%（115/250 例），30 mg 併合群で 54.2%（136/251 例），プラセボ併合群で 22.4%（55/245 例）であった。再ランダム化された 44 又は 52 週間の維持療法期に治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，いずれの併合群でも「有効性の欠如」（15 mg 併合群 22.0%

［55/250 例］，30 mg 併合群 8.4%［21/251 例］，プラセボ併合群 49.0%［120/245 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 の被験者の内訳は，15 mg 併合群 285 例，30 mg 併合群 291 例であった。維持療法期を完了した被験者の割合は，15 mg 併合群で 44.9%（128/285 例），30 mg 併合群で 52.2%（152/291 例）であった。再ランダム化された 44 又は 52 週間の維持療法期に治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，いずれの併合群でも「有効性の欠如」（15 mg 併合群 23.5%［67/285 例］，30 mg 併合群 9.6%［28/291 例］）であった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の被験者の内訳を J-ISS Table 2.1　2.3_J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 の被験者の内訳は，15 mg 併合群 45 例，30 mg 併合群 45 例，プラセボ併合群 41 例であった。維持療法期を完了した被験者の割合は，15 mg 併合群で 60.0%（27/45 例），30 mg 併合群で 55.6%（25/45 例），プラセボ併合群で 17.1%（7/41 例）であった。再ランダム化された 44 又は 52 週間の維持療法期に治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，15 mg 併合群及びプラセボ併合群で「有効性の欠如」（15 mg 併合群 6.7%［3/45 例］，プラセボ併合群 53.7%［22/41 例］）であり，30 mg 併合群で「有害事象」（6.7%［3/45 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 の被験者の内訳は，15 mg 併合群 46 例，30 mg 併合群 54 例であった。維持療法期を完了した被験者の割合は，15 mg 併合群で 58.7%（27/46 例），30 mg 併合群で 50.0%（27/54 例）であった。再ランダム化された 44 又は 52 週間の維持療法期に治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，15 mg 併合群で「有効性の欠如」（6.5%［3/46 例］）であり，30 mg 併合群で「有害事象」（7.4%［4/54 例］）であった。

表 2.7.4-23. 被験者の内訳（RESP MAIN 集団）

	------- M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] ------- Placebo QD (N=245) n (%)	UPA 15 mg QD (N=250) n (%)	UPA 30 mg QD (N=251) n (%)	- M14-234 SS3 (Cohorts 1 and 3) [B] - UPA 15 mg QD (N=285) n (%)	UPA 30 mg QD (N=291) n (%)
Completed Maintenance Period	55 (22.4)	115 (46.0)	136 (54.2)	128 (44.9)	152 (52.2)
Ongoing in Maintenance Period	30 (12.2)	56 (22.4)	68 (27.1)	63 (22.1)	83 (28.5)
Prematurely Discontinued Study Drug $	160 (65.3)	79 (31.6)	47 (18.7)	94 (33.0)	56 (19.2)
Adverse event	17 (6.9)	6 (2.4)	10 (4.0)	6 (2.1)	11 (3.8)
Withdrew consent	3 (1.2)	2 (0.8)	4 (1.6)	2 (0.7)	5 (1.7)
Lost to follow-up	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Lack of efficacy	120 (49.0)	55 (22.0)	21 (8.4)	67 (23.5)	28 (9.6)
COVID-19 infection	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
COVID-19 logistical restrictions	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Other	19 (7.8)	16 (6.4)	9 (3.6)	19 (6.7)	9 (3.1)

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3).
$ During the re-randomized 44 or 52 week maintenance period.

Cross reference：ISS Table 2.1__2.3

2.7.4.1.3.4 全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の被験者の内訳を表 2.7.4-24 に示す。

ALL TRT[subj]集団の被験者の内訳は，全ウパダシチニブ併合群 1304 例，45 mg/15 mg 併合群 306 例，45 mg/30 mg 併合群 307 例，45 mg/プラセボ併合群 245 例，導入用量がウパダシチニブ 45 mg で導入用量後に治験薬の投与を受けていない被験者（以下「45 mg/非移行併合群」）129 例，導入用量がウパダシチニブ 45 mg 未満で導入用量後に投与された主要用量がウパダシチニブ 30 mg 以下であった被験者（以下「< 45 mg/≤ 30 mg 併合群」）281 例，導入用量がウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg で導入用量後に投与された主要用量がプラセボであった被験者（以下「15–30 mg/プラセボ併合群」）36 例，プラセボ併合群 378 例であった。最後に組み入れられた試験において治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，45 mg/15 mg 併合群では「有害事象」（6.5%［20/306 例］）であった。45 mg/30 mg 併合群では「その他」（6.8%［21/307 例］）が最も多く，次いで「有害事象」（5.9%［18/307 例］）であった。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の被験者の内訳を J-ISS Table 2.1　2.4 J に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の被験者の内訳は，全ウパダシチニブ併合群 192 例，45 mg/15 mg 併合群 49 例，45 mg/30 mg 併合群 54 例，45 mg/プラセボ併合群 41 例，45 mg/非移行併合群 16 例，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群 29 例，15–30 mg/プラセボ併合群 3 例，プラセボ併合群 56 例であった。最後に組み入れられた試験において治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，45 mg/15 mg 併合群，45 mg/30 mg 併合群ともに「有害事象」（それぞれ 2.0%［1/49 例］，7.4%［4/54 例］）であった（ただし，45 mg/15 mg 併合群では「その他」も 2.0%［1/49 例］）。

表 2.7.4-24. 被験者の内訳（ALL TRT[subj]集団）

	Induction = PBO [A]	Induction Dose < 45 mg QD [B]	
	PBO (N=378) n (%)	UPA 15-30 mg / PBO (N=36) n (%)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=281) n (%)
Completed Study Drug #	36 (9.5)	1 (2.8)	1 (0.4)
Ongoing on Study Drug #	242 (64.0)	29 (80.6)	185 (65.8)
Prematurely Discontinued Study Drug #	100 (26.5)	6 (16.7)	95 (33.8)
Adverse event	43 (11.4)	4 (11.1)	36 (12.8)
Withdrew consent	17 (4.5)	1 (2.8)	18 (6.4)
Lost to follow-up	2 (0.5)	0	1 (0.4)
Lack of efficacy	23 (6.1)	0	5 (1.8)
COVID-19 infection	0	0	0
COVID-19 logistical restrictions	0	0	0
Other	15 (4.0)	1 (2.8)	35 (12.5)

Note: NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
For the last study that the subject was enrolled in.

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=129) n (%)	UPA 45 mg / PBO (N=245) n (%)	UPA 45 mg / 15 mg (N=306) n (%)	UPA 45 mg / 30 mg (N=307) n (%)	Any UPA (N=1304) n (%)
Completed Study Drug #	67 (51.9)	0	2 (0.7)	1 (0.3)	72 (5.5)
Ongoing on Study Drug #	0	199 (81.2)	261 (85.3)	252 (82.1)	926 (71.0)
Prematurely Discontinued Study Drug #	62 (48.1)	46 (18.8)	43 (14.1)	54 (17.6)	306 (23.5)
Adverse event	22 (17.1)	15 (6.1)	20 (6.5)	18 (5.9)	115 (8.8)
Withdrew consent	15 (11.6)	8 (3.3)	7 (2.3)	6 (2.0)	55 (4.2)
Lost to follow-up	2 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	8 (0.6)
Lack of efficacy	15 (11.6)	5 (2.0)	0	5 (1.6)	30 (2.3)
COVID-19 infection	0	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)
COVID-19 logistical restrictions	0	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)
Other	8 (6.2)	17 (6.9)	14 (4.6)	21 (6.8)	96 (7.4)

Note: NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
For the last study that the subject was enrolled in.

Cross reference：ISS Table 2.1__2.4

65

2.7.4.1.3.5 改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団

RESP MAIN 集団の被験者の内訳（更新）を表 2.7.4-25 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 の被験者の内訳は，15 mg 併合群 250 例，30 mg 併合群 251 例，プラセボ併合群 245 例であった。維持療法期を完了した被験者の割合は，15 mg 併合群で 67.6%（169/250 例），30 mg 併合群で 78.9%（198/251 例），プラセボ併合群で 31.8%（78/245 例）であった。再ランダム化された 44 又は 52 週間の維持療法期に治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，いずれの併合群でも「有効性の欠如」（15 mg 併合群 22.8%［57/250 例］，30 mg 併合群 8.8%［22/251 例］，プラセボ併合群 51.4%［126/245 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 の被験者の内訳は，15 mg 併合群 285 例，30 mg 併合群 291 例であった。維持療法期を完了した被験者の割合は，15 mg 併合群で 66.3%（189/285 例），30 mg 併合群で 78.7%（229/291 例）であった。再ランダム化された 44 又は 52 週間の維持療法期に治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，いずれの併合群でも「有効性の欠如」（15 mg 併合群 24.2%［69/285 例］，30 mg 併合群 10.0%［29/291 例］）であった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の被験者の内訳（更新）を J-ISS update Table 2.1　2.3_J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 の被験者の内訳は，15 mg 併合群 45 例，30 mg 併合群 45 例，プラセボ併合群 41 例であった。維持療法期を完了した被験者の割合は，15 mg 併合群で 88.9%（40/45 例），30 mg 併合群で 84.4%（38/45 例），プラセボ併合群で 29.3%（12/41 例）であった。再ランダム化された 44 又は 52 週間の維持療法期に治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，15 mg 併合群及びプラセボ併合群で「有効性の欠如」（15 mg 併合群 6.7%［3/45 例］，プラセボ併合群 58.5%［24/41 例］）であり，30 mg 併合群で「有害事象」（8.9%［4/45 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 の被験者の内訳は，15 mg 併合群 46 例，30 mg 併合群 54 例であった。維持療法期を完了した被験者の割合は，15 mg 併合群で 89.1%（41/46 例），30 mg 併合群で 83.3%（45/54 例）であった。再ランダム化された 44 又は 52 週間の維持療法期に治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，15 mg 併合群で「有効性の欠如」（6.5%［3/46 例］）であり，30 mg 併合群で「有害事象」（9.3%［5/54 例］）であった。

表 2.7.4-25. 被験者の内訳（RESP MAIN 集団，更新）

	------- M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] -------			- M14-234 SS3 (Cohorts 1 and 3) [B] -	
	Placebo QD (N=245) n (%)	UPA 15 mg QD (N=250) n (%)	UPA 30 mg QD (N=251) n (%)	UPA 15 mg QD (N=285) n (%)	UPA 30 mg QD (N=291) n (%)
Completed Maintenance Period	78 (31.8)	169 (67.6)	198 (78.9)	189 (66.3)	229 (78.7)
Ongoing in Maintenance Period	0	0	0	0	0
Prematurely Discontinued Study Drug $	167 (68.2)	81 (32.4)	53 (21.1)	96 (33.7)	62 (21.3)
Adverse event	17 (6.9)	6 (2.4)	14 (5.6)	6 (2.1)	15 (5.2)
Withdrew consent	3 (1.2)	2 (0.8)	4 (1.6)	2 (0.7)	5 (1.7)
Lost to follow-up	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Lack of efficacy	126 (51.4)	57 (22.8)	22 (8.8)	69 (24.2)	29 (10.0)
COVID-19 infection	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
COVID-19 logistical restrictions	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Other	20 (8.2)	16 (6.4)	10 (4.0)	19 (6.7)	10 (3.4)

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3).
$ During the re-randomized 44 or 52 week maintenance period.

Cross reference：ISS update Table 2.1__2.3

67

2.7.4.1.3.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団

ALL TRT[subj]集団の被験者の内訳（更新）を表 2.7.4-26 に示す。

ALL TRT[subj]集団の被験者の内訳は，全ウパダシチニブ併合群 1308 例，45 mg/15 mg 併合群 306 例，45 mg/30 mg 併合群 307 例，45 mg/プラセボ併合群 245 例，45 mg/非移行併合群 129 例，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群 285 例，15–30 mg/プラセボ併合群 36 例，プラセボ併合群 378 例であった。最後に組み入れられた試験において治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，45 mg/15 mg 併合群，45 mg/30 mg 併合群ともに「有害事象」（それぞれ 8.5%［26/306 例］，10.4%［32/307 例］）であった。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の被験者の内訳（更新）を J-ISS update Table 2.1　2.4_J に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の被験者の内訳は，全ウパダシチニブ併合群 193 例，45 mg/15 mg 併合群 49 例，45 mg/30 mg 併合群 54 例，45 mg/プラセボ併合群 41 例，45 mg/非移行併合群 16 例，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群 30 例，15–30 mg/プラセボ併合群 3 例，プラセボ併合群 56 例であった。最後に組み入れられた試験において治験薬の投与を中止した被験者のうち，最も多かった中止理由は，45 mg/15 mg 併合群，45 mg/30 mg 併合群ともに「有害事象」（それぞれ 6.1%［3/49 例］，13.0%［7/54 例］）であった。

表 2.7.4-26. 被験者の内訳（ALL TRT[subj]集団，更新）

	Induction = PBO [A]	Induction Dose < 45 mg QD [B]	
	PBO (N=378) n (%)	UPA 15-30 mg / PBO (N=36) n (%)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=285) n (%)
Completed Study Drug #	41 (10.8)	1 (2.8)	1 (0.4)
Ongoing on Study Drug #	219 (57.9)	26 (72.2)	183 (64.2)
Prematurely Discontinued Study Drug #	118 (31.2)	9 (25.0)	101 (35.4)
Adverse event	54 (14.3)	6 (16.7)	40 (14.0)
Withdrew consent	20 (5.3)	2 (5.6)	18 (6.3)
Lost to follow-up	3 (0.8)	0	3 (1.1)
Lack of efficacy	23 (6.1)	0	5 (1.8)
COVID-19 infection	1 (0.3)	0	0
COVID-19 logistical restrictions	0	0	0
Other	17 (4.5)	1 (2.8)	35 (12.3)

Note: NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
For the last study that the subject was enrolled in.

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=129) n (%)	UPA 45 mg / PBO (N=245) n (%)	UPA 45 mg / 15 mg (N=306) n (%)	UPA 45 mg / 30 mg (N=307) n (%)	Any UPA (N=1308) n (%)
Completed Study Drug #	67 (51.9)	1 (0.4)	6 (2.0)	3 (1.0)	79 (6.0)
Ongoing on Study Drug #	0	184 (75.1)	241 (78.8)	231 (75.2)	865 (66.1)
Prematurely Discontinued Study Drug #	62 (48.1)	60 (24.5)	59 (19.3)	73 (23.8)	364 (27.8)
Adverse event	22 (17.1)	22 (9.0)	26 (8.5)	32 (10.4)	148 (11.3)
Withdrew consent	15 (11.6)	10 (4.1)	9 (2.9)	10 (3.3)	64 (4.9)
Lost to follow-up	2 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	10 (0.8)
Lack of efficacy	15 (11.6)	5 (2.0)	1 (0.3)	5 (1.6)	31 (2.4)
COVID-19 infection	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
COVID-19 logistical restrictions	0	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)
Other	8 (6.2)	22 (9.0)	20 (6.5)	22 (7.2)	108 (8.3)

Note: NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
For the last study that the subject was enrolled in.

Cross reference：ISS update Table 2.1__2.4

2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.4.1 人口統計学的特性

2.7.4.1.4.1.1 導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.7-1（カテゴリカルデータ）及び表 2.7.4.7-2（連続データ）に示す。

PC IND 集団の人口統計学的特性は，併合群間でおおむね均衡していた。被験者の多くは，男性（45 mg 併合群 62.7%［451/719 例］，プラセボ併合群 62.4%［236/378 例］，以下同順），白人，18 歳以上 65 歳未満（年齢の平均値は 42.6 歳，43.1 歳），BMI 25 kg/m^2 未満（BMI の平均値は 24.8 kg/m^2，25.5 kg/m^2）であった。被験者の地域は，北米（26.3%，30.2%）が最も多く，次いでアジア，東欧，西欧及びオセアニアの順であった。18 歳未満の被験者は 9 例（6 例，3 例）であった。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団の人口統計学的特性を J-ISS Table 2.2　1.1_J（カテゴリカルデータ）及び J-ISS Table 2.2　1.2_J（連続データ）に示す。

PC IND 集団の日本人部分集団の被験者の多くは，男性（45 mg 併合群 66.7%［78/117 例］，プラセボ併合群 73.2%［41/56 例］，以下同順），18 歳以上 65 歳未満（年齢の平均値は 45.6 歳，44.4 歳），BMI 25 kg/m^2 未満（BMI の平均値は 22.2 kg/m^2，23.2 kg/m^2）であった。18 歳未満の被験者はいなかった。

2.7.4.1.4.1.2 導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.7-3（カテゴリカルデータ）及び表 2.7.4.7-4（連続データ）に示す。

EXT IND 集団の被験者の多くは，男性（73.2%［93/127 例］），白人，18 歳以上 65 歳未満（年齢の平均値は 43.1 歳），BMI 25 kg/m^2 未満（BMI の平均値は 24.3 kg/m^2）であった。被験者の地域は，北米（29.1%）が最も多く，次いで西欧及びオセアニア，東欧，アジアの順であった。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団の人口統計学的特性を J-ISS Table 2.2　2.1_J（カテゴリカルデータ）及び J-ISS Table 2.2　2.2_J（連続データ）に示す。

EXT IND 集団の日本人部分集団の被験者の多くは，男性（92.9%［13/14 例］），18 歳以上 65 歳未満（年齢の平均値は 45.1 歳），BMI 25 kg/m^2 未満（BMI の平均値は 23.8 kg/m^2）であった。

2.7.4.1.4.1.3 改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.7-5（カテゴリカルデータ）及び表 2.7.4.7-6（連続データ）に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 の人口統計学的特性は，併合群間でおおむね均衡していた。被験者の多くは，男性（15 mg 併合群 63.6%［159/250 例］，30 mg 併合群 61.4%［154/251 例］，プラセボ併合群 54.7%［134/245 例］，以下同順），白人，18 歳以上 65 歳未満（年齢の平均値は 41.9 歳，42.8 歳，42.7 歳），BMI 25 kg/m^2 未満（BMI の平均値は 24.9 kg/m^2，25.3 kg/m^2，25.0 kg/m^2）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 の人口統計学的特性は，併合群間でおおむね均衡していた。被験者の多くは，男性（15 mg 併合群 64.2%［183/285 例］，30 mg 併合群 62.5%［182/291 例］，以下同順），白人，18 歳以上 65 歳未満（年齢の平均値は 41.9 歳，43.4 歳），BMI 25 kg/m^2 未満（BMI の平均値は 24.8 kg/m^2，25.3 kg/m^2）であった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の人口統計学的特性を J-ISS Table 2.2　3.1 J（カテゴリカルデータ）及び J-ISS Table 2.2　3.2 J（連続データ）に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 の被験者の多くは，男性（15 mg 併合群 77.8%［35/45 例］，30 mg 併合群 68.9%［31/45 例］，プラセボ併合群 51.2%［21/41 例］，以下同順），18 歳以上 65 歳未満（年齢の平均値は 44.2 歳，44.4 歳，45.0 歳），BMI 25 kg/m^2 未満（BMI の平均値は 22.6 kg/m^2，22.4 kg/m^2，21.3 kg/m^2）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 の被験者の多くは，男性（15 mg 併合群 78.3%［36/46 例］，30 mg 併合群 72.2%［39/54 例］，以下同順），18 歳以上 65 歳未満（年齢の平均値は 43.7 歳，45.1 歳），BMI 25 kg/m^2 未満（BMI の平均値は 22.6 kg/m^2，22.6 kg/m^2）であった。

2.7.4.1.4.1.4 全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.7-7（カテゴリカルデータ）及び表 2.7.4.7-8（連続データ）に示す。

ALL TRT$_{[subj]}$集団の人口統計学的特性は，併合群間でおおむね均衡していた。被験者の多くは，男性（全ウパダシチニブ併合群 61.9%［807/1304 例］，45 mg/15 mg 併合群 64.1%［196/306 例］，45 mg/30 mg 併合群 63.8%［196/307 例］，以下同順），白人，18 歳以上 65 歳未満（年齢の平均

値は 42.7 歳，41.9 歳，43.2 歳），BMI 25 kg/m^2 未満（BMI の平均値は 25.1 kg/m^2，24.6 kg/m^2，25.3 kg/m^2）であった。

日本人部分集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団の日本人部分集団の人口統計学的特性を J-ISS Table 2.2　4.1 J（カテゴリカルデータ）及び J-ISS Table 2.2　4.2 J（連続データ）に示す。

ALL TRT$_{[subj]}$集団の日本人部分集団の被験者の多くは，男性（全ウパダシチニブ併合群 69.3%［133/192 例］，45 mg/15 mg 併合群 79.6%［39/49 例］，45 mg/30 mg 併合群 72.2%［39/54 例］，以下同順），18 歳以上 65 歳未満（年齢の平均値は 44.6 歳，43.7 歳，45.1 歳），BMI 25 kg/m^2 未満（BMI の平均値は 22.1 kg/m^2，22.6 kg/m^2，22.6 kg/m^2）であった。

2.7.4.1.4.1.5　改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団

RESP MAIN 集団の人口統計学的特性（更新）を ISS update Table 2.2　3.1（カテゴリカルデータ）及び ISS update Table 2.2　3.2（連続データ）に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 並びに Cohort 1 及び 3 の人口統計学的特性は，申請時データ（2.7.4.1.4.1.3 項）と同様であった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の人口統計学的特性（更新）を J-ISS update Table 2.2　3.1 J（カテゴリカルデータ）及び J-ISS update Table 2.2　3.2 J（連続データ）に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 並びに Cohort 1 及び 3 の人口統計学的特性は，申請時データ（2.7.4.1.4.1.3 項）と同様であった。

2.7.4.1.4.1.6　全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団の人口統計学的特性（更新）を ISS update Table 2.2　4.1（カテゴリカルデータ）及び ISS update Table 2.2　4.2（連続データ）に示す。

ALL TRT$_{[subj]}$集団の人口統計学的特性は，申請時データ（2.7.4.1.4.1.4 項）と同様であった。

日本人部分集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団の日本人部分集団の人口統計学的特性（更新）を J-ISS update Table 2.2　4.1 J（カテゴリカルデータ）及び J-ISS update Table 2.2　4.2 J（連続データ）に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の人口統計学的特性は，申請時データ（2.7.4.1.4.1.4 項）と同様であった。

2.7.4.1.4.2 その他のベースラインの特性

2.7.4.1.4.2.1 導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団のその他のベースラインの特性を表 2.7.4.7-9 に示す。

PC IND 集団では，いずれの併合群でも，被験者の約 40%がベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用し，約 70%がベースライン時にアミノサリチル酸製剤を使用しており，ベースライン時に免疫調節薬を使用していた被験者は 2%未満であった。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団のその他のベースラインの特性を J-ISS Table 2.2 1.3 J に示す。

PC IND 集団の日本人部分集団では，いずれの併合群でも，被験者の約 30%がベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用し，約 90%がベースライン時にアミノサリチル酸製剤を使用しており，ベースライン時に免疫調節薬を使用していた被験者はいなかった。

2.7.4.1.4.2.2 導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団のその他のベースラインの特性を表 2.7.4.7-10 に示す。

EXT IND 集団では，被験者の約 40%がベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用し，約 60%がベースライン時にアミノサリチル酸製剤を使用しており，ベースライン時に免疫調節薬を使用していた被験者は 2%未満であった。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団のその他のベースラインの特性を J-ISS Table 2.2 2.3 J に示す。

EXT IND 集団の日本人部分集団では，被験者の約 30%がベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用し，約 90%がベースライン時にアミノサリチル酸製剤を使用しており，ベースライン時に免疫調節薬を使用していた被験者はいなかった。

2.7.4.1.4.2.3 改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団のその他のベースラインの特性を表 2.7.4.7-11 に示す。

RESP MAIN 集団では，いずれの併合群でも，被験者の約 40%がベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用し，約 70%がベースライン時にアミノサリチル酸製剤を使用しており，ベースライン時に免疫調節薬を使用していた被験者は 2%未満であった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団のその他のベースラインの特性を J-ISS Table 2.2 3.3 J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，いずれの併合群でも，被験者の約 20%がベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用し（Cohort 1 のプラセボ併合群［約 40%］を除く），約 90%がベースライン時にアミノサリチル酸製剤を使用しており，ベースライン時に免疫調節薬を使用していた被験者はいなかった。

2.7.4.1.4.2.4 全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL $TRT_{[subj]}$集団のその他のベースラインの特性を表 2.7.4.7-12 に示す。

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，いずれの併合群でも，被験者の約 40%がベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用し，約 60%–70%がベースライン時にアミノサリチル酸製剤を使用しており，ベースライン時に免疫調節薬を使用していた被験者は 5%未満であった。

日本人部分集団

ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団のその他のベースラインの特性を J-ISS Table 2.2 4.3 J に示す。

ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，いずれの併合群でもおおむね，被験者の約 30%がベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用し，約 90%がベースライン時にアミノサリチル酸製剤を使用しており，ベースライン時に免疫調節薬を使用していた被験者はいなかった。

2.7.4.1.4.2.5 改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団

RESP MAIN 集団のその他のベースラインの特性（更新）を ISS update Table 2.2 3.3 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 並びに Cohort 1 及び 3 のその他のベースラインの特性は，申請時データ（2.7.4.1.4.2.3 項）と同様であった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団のその他のベースラインの特性（更新）を J-ISS update Table 2.2　3.3 J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 並びに Cohort 1 及び 3 のその他のベースラインの特性は，申請時データ（2.7.4.1.4.2.3 項）と同様であった。

2.7.4.1.4.2.6　全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団

ALL TRT[subj]集団のその他のベースラインの特性（更新）を ISS update Table 2.2　4.3 に示す。

ALL TRT[subj]集団のその他のベースラインの特性は，申請時データ（2.7.4.1.4.2.4 項）と同様であった。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団のその他のベースラインの特性（更新）を J-ISS update Table 2.2　4.3 J に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団のその他のベースラインの特性は，申請時データ（2.7.4.1.4.2.4 項）と同様であった。

2.7.4.1.4.3　病歴

本項では，ISS の安全性併合解析対象集団のうち，PC IND 集団及び ALL TRT 集団の病歴を示す。

2.7.4.1.4.3.1　導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団の病歴を ISS Table 2.2　1.4 に示す。

PC IND 集団では，SOC 別でよく認められた病歴（いずれかの併合群で 50%以上）は「胃腸障害」（45 mg 併合群 50.5%，プラセボ併合群 56.6%，以下同順）のみであった。本 SOC のうち，PT 別でよく認められた病歴（いずれかの併合群で 2%以上）は，潰瘍性大腸炎（15.2%，13.0%），胃食道逆流性疾患（10.3%，15.6%），痔核（10.2%，13.2%），腹痛（3.9%，6.1%），大腸ポリープ（3.8%，4.8%），慢性胃炎（3.2%，4.2%），消化不良（2.9%，2.4%），胃炎（2.8%，3.4%），下痢（2.5%，5.6%），悪心（1.8%，4.2%），憩室（1.8%，2.1%），直腸出血（1.7%，4.8%），過敏性腸症候群（1.7%，2.9%），裂孔ヘルニア（0.8%，2.9%），アフタ性潰瘍（0.8%，2.1%）及び胃ポリープ（0.7%，2.1%）であった。

2.7.4.1.4.3.2 全ウパダシチニブ併合解析

ALL TRT[subj]集団の病歴を ISS Table 2.2　4.4 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，SOC 別で最もよく認められた病歴は，いずれの併合群でも「胃腸障害」であり，45 mg/15 mg 併合群で 52.0%（159/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 52.8%（162/307 例）であった。本 SOC のうち，PT 別でこれらの 2 つの併合群でよく認められた病歴（いずれかの併合群で 2%以上）は，潰瘍性大腸炎（45 mg/15 mg 併合群 20.6%，45 mg/30 mg 併合群 16.9%，以下同順），胃食道逆流性疾患（9.5%，12.1%），痔核（10.8%，7.8%），腹痛（2.9%，4.9%），慢性胃炎（3.9%，4.6%），大腸ポリープ（2.3%，3.3%），消化不良（3.3%，2.9%），下痢（2.9%，2.9%），悪心（1.0%，2.6%），胃炎（4.9%，2.0%），便秘（1.3%，2.0%），直腸出血（1.0%，2.0%），憩室（0.7%，2.0%），過敏性腸症候群（3.3%，1.3%），鼡径ヘルニア（2.6%，1.0%）及び十二指腸潰瘍（2.3%，1.0%）であった。

2.7.4.1.4.3.3 全ウパダシチニブ併合解析（更新）

ALL TRT[subj]集団の病歴（更新）を ISS update Table 2.2　4.4 に示す。

ALL TRT[subj]集団の病歴は，申請時データ（2.7.4.1.4.3.2 項）と同様であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1 導入療法プラセボ対照併合解析

<u>全体集団</u>

PC IND 集団の有害事象の概要を表 2.7.4-27（発現割合）及び表 2.7.4-28（100 人年あたりの発現件数）に示す。

PC IND 集団の有害事象の発現割合（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 55.4%（398/719 例）及び 52.6%（199/378 例），重篤な有害事象が 3.1%（22 例）及び 5.8%（22 例），投与中止に至った有害事象が 2.4%（17 例）及び 7.1%（27 例），高度の有害事象が 3.1%（22 例）及び 7.4%（28 例），治験薬と関連ありの有害事象が 26.3%（189 例）及び 17.2%（65 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

有害事象の 100 人年あたりの発現件数（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 837.2 件/100 人年及び 846.2 件/100 人年，重篤な有害事象が 24.6 件/100 人年及び 57.5 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 20.9 件/100 人年及び 61.1 件/100 人年，高度の有害事象が 28.2 件/100 人年及び 64.7 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 347.6 件/100 人年及び 174.3 件/100 人年であった。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団の有害事象の概要を表 2.7.4-29（発現割合）及び表 2.7.4-30（100 人年あたりの発現件数）に示す。

PC IND 集団の日本人部分集団の有害事象の発現割合（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 59.8%（70/117 例）及び 42.9%（24/56 例），重篤な有害事象が 5.1%（6 例）及び 7.1%（4 例），投与中止に至った有害事象が 5.1%（6 例）及び 7.1%（4 例），高度の有害事象が 3.4%（4 例）及び 8.9%（5 例），治験薬と関連ありの有害事象が 32.5%（38 例）及び 10.7%（6 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

有害事象の 100 人年あたりの発現件数（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 949.2 件/100 人年及び 673.2 件/100 人年，重篤な有害事象が 34.5 件/100 人年及び 49.9 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 46.0 件/100 人年及び 49.9 件/100 人年，高度の有害事象が 40.3 件/100 人年及び 74.8 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 368.2 件/100 人年及び 137.1 件/100 人年であった。

表 2.7.4-27. 有害事象の概要（発現割合，PC IND 集団）

	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
Subjects with:			
Any adverse event (AE)	199 (52.6) [52.2]	398 (55.4) [55.5]	
COVID-19 infection related AE	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
Any serious AE	22 (5.8) [5.7]	22 (3.1) [3.1]	-2.6 (-5.3, 0.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	27 (7.1) [7.1]	17 (2.4) [2.5]	-4.7 (-7.5, -1.8)
Any severe AE	28 (7.4) [7.2]	22 (3.1) [3.1]	-4.1 (-7.0, -1.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	65 (17.2) [16.7]	189 (26.3) [26.4]	9.7 (4.9, 14.6)
Any AE leading to death	0	0	0.0
Deaths#	0	0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0	0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0	0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the 8-week induction period or until one day prior to the first dose of study drug in the Part 2 induction period or any subsequent maintenance or long-term extension period.
SSA = Study-size adjusted.
[A] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：ISS Table 2.4__1.1.1

79

表 2.7.4-28. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，PC IND 集団）

	Placebo (N=378)	UPA 45 mg QD (N=719)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=55.7) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs=109.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event (AE)	471 (846.2) [825.6]	920 (837.2) [840.6]
COVID-19 infection related AE	0	1 (0.9) [0.9]
Any serious AE	32 (57.5) [56.6]	27 (24.6) [25.8]
Any AE leading to discontinuation of study drug	34 (61.1) [61.3]	23 (20.9) [21.8]
Any severe AE	36 (64.7) [63.7]	31 (28.2) [28.7]
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	97 (174.3) [167.9]	382 (347.6) [348.5]
Any AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]
Deaths#	0/55.7	0/109.9
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/55.7	0/109.9
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/55.7	0/109.9
COVID-19 infection related deaths	0/55.7	0/109.9

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the 8-week induction period or until one day prior to the first dose of study drug in the Part 2 induction period or any subsequent maintenance or long-term extension period.
PYs is defined as the sum of the study drug duration in the 8-week induction period of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
SSA = Study-size adjusted.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：ISS Table 2.4__1.1.2

表 2.7.4-29. 有害事象の概要（発現割合，PC IND 集団，日本人部分集団）

	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
Subjects with:			
Any adverse event (AE)	24 (42.9) [43.4]	70 (59.8) [59.9]	
COVID-19 infection related AE	0	0	0.0
Any serious AE	4 (7.1) [7.2]	6 (5.1) [5.1]	-2.1 (-10.6, 6.3)
Any AE leading to discontinuation of study drug	4 (7.1) [7.6]	6 (5.1) [5.0]	-2.6 (-11.2, 6.0)
Any severe AE	5 (8.9) [9.5]	4 (3.4) [3.4]	-6.1 (-15.1, 2.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	6 (10.7) [12.0]	38 (32.5) [32.5]	20.5 (9.1, 32.0)
Any AE leading to death	0	0	0.0
Deaths#	0	0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0	0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0	0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the 8-week induction period or until one day prior to the first dose of study drug in the Part 2 induction period or any subsequent maintenance or long-term extension period.
SSA = Study-size adjusted.
[A] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：J-ISS Table 2.4__1.1.1_J

表 2.7.4-30. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，PC IND 集団，日本人部分集団）

	Placebo (N=56)	UPA 45 mg QD (N=117)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=8.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs=17.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event (AE)	54 (673.2) [706.0]	165 (949.2) [950.5]
COVID-19 infection related AE	0	0
Any serious AE	4 (49.9) [50.6]	6 (34.5) [34.2]
Any AE leading to discontinuation of study drug	4 (49.9) [53.0]	8 (46.0) [45.1]
Any severe AE	6 (74.8) [80.4]	7 (40.3) [39.7]
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	11 (137.1) [156.1]	64 (368.2) [366.4]
Any AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]
Deaths#	0/8.0	0/17.4
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/8.0	0/17.4
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/8.0	0/17.4
COVID-19 infection related deaths	0/8.0	0/17.4

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the 8-week induction period or until one day prior to the first dose of study drug in the Part 2 induction period or any subsequent maintenance or long-term extension period.
PYs is defined as the sum of the study drug duration in the 8-week induction period of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
SSA = Study-size adjusted.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：J-ISS Table 2.4__1.1.2_J

2.7.4.2.1.1.2 導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団の有害事象の概要を表 2.7.4-31（発現割合）及び表 2.7.4-32（100 人年あたりの発現件数）に示す。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の有害事象の発現割合は，すべての有害事象が 70.9%（90/127 例），重篤な有害事象が 5.5%（7 例），投与中止に至った有害事象が 1.6%（2 例），高度の有害事象が 2.4%（3 例），治験薬と関連ありの有害事象が 29.9%（38 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

有害事象の 100 人年あたりの発現件数（導入療法期終了時まで，及び延長治療期終了時までの順で記載）は，すべての有害事象が 665.0 件/100 人年及び 662.2 件/100 人年，重篤な有害事象が 20.0 件/100 人年及び 17.9 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 0 件/100 人年及び 5.1 件/100 人年，高度の有害事象が 10.0 件/100 人年及び 7.7 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 225.0 件/100 人年及び 235.2 件/100 人年であった。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団の有害事象の概要を表 2.7.4-33（発現割合）及び表 2.7.4-34（100 人年あたりの発現件数）に示す。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団の有害事象の発現割合は，すべての有害事象が 85.7%（12/14 例），高度の有害事象が 7.1%（1 例），治験薬と関連ありの有害事象が 35.7%（5 例）であった。重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

有害事象の 100 人年あたりの発現件数（導入療法期終了時まで，及び延長治療期終了時までの順で記載）は，すべての有害事象が 936.5 件/100 人年及び 719.8 件/100 人年，高度の有害事象が 46.8 件/100 人年及び 23.2 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 421.4 件/100 人年及び 301.9 件/100 人年であった。

表 2.7.4-31. 有害事象の概要（発現割合，EXT IND 集団）

	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
Subjects with:	
Any adverse event (AE)	90 (70.9)
COVID-19 infection related AE	1 (0.8)
Any serious AE	7 (5.5)
Any AE leading to discontinuation of study drug	2 (1.6)
Any severe AE	3 (2.4)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	38 (29.9)
Any AE leading to death	0
Deaths#	0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0
COVID-19 infection related deaths	0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the induction period (Part 2) or until one day prior to the first dose of study drug in any subsequent maintenance or long-term extension period.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：ISS Table 2.4__2.1.1

表 2.7.4-32. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，EXT IND 集団）

	UPA 45 mg QD (N=127)	
	End of DB Induction[1] (Week 8)	End of OL Extended Induction[2] (Week 16)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=20.0) Events (E/100 PYs)	(PYs=39.1) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	133 (665.0)	259 (662.2)
COVID-19 infection related AE	0	1 (2.6)
Any serious AE	4 (20.0)	7 (17.9)
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	2 (5.1)
Any severe AE	2 (10.0)	3 (7.7)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	45 (225.0)	92 (235.2)
Any AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/20.0	0/39.1
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/20.0	0/39.1
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/20.0	0/39.1
COVID-19 infection related deaths	0/20.0	0/39.1

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the induction period (Part 2) or until one day prior to the first dose of study drug in any subsequent maintenance or long-term extension period.
PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects in the respective time periods (8-week induction period [for Week 8], and 8-week induction period plus 8-week extended period [for Week 16]) normalized by 365.25.
E/100 PYs = Number of events per 100 patient-years. N/PYs = Number of subjects with event per 100 PYs (where PYs are censored).
[1] All events and exposure time from Part 1 induction studies (for the extended induction analysis set).
[2] All events and exposure time from Parts 1 and 2 induction studies (for the extended induction analysis set).
DB = double blind. OL = open label.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：ISS Table 2.4__2.1.2

表 2.7.4-33. 有害事象の概要（発現割合，EXT IND 集団，日本人部分集団）

	UPA 45 mg QD (N=14) n (%)
Subjects with:	
Any adverse event (AE)	12 (85.7)
COVID-19 infection related AE	0
Any serious AE	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	0
Any severe AE	1 (7.1)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	5 (35.7)
Any AE leading to death	0
Deaths#	0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0
COVID-19 infection related deaths	0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the induction period (Part 2) or until one day prior to the first dose of study drug in any subsequent maintenance or long-term extension period.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：J-ISS Table 2.4__2.1.1_J

表 2.7.4-34. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，EXT IND 集団，日本人部分集団）

	UPA 45 mg QD (N=14)	
	End of DB Induction[1] (Week 8)	End of OL Extended Induction[2] (Week 16)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=2.1) Events (E/100 PYs)	(PYs=4.3) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	20 (936.5)	31 (719.8)
COVID-19 infection related AE	0	0
Any serious AE	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	0
Any severe AE	1 (46.8)	1 (23.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	9 (421.4)	13 (301.9)
Any AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/2.1	0/4.3
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/2.1	0/4.3
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/2.1	0/4.3
COVID-19 infection related deaths	0/2.1	0/4.3

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the induction period (Part 2) or until one day prior to the first dose of study drug in any subsequent maintenance or long-term extension period.
PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects in the respective time periods (8-week induction period [for Week 8], and 8-week induction period plus 8-week extended period [for Week 16]) normalized by 365.25.
E/100 PYs = Number of events per 100 patient-years. N/PYs = Number of subjects with event per 100 PYs (where PYs are censored).
[1] All events and exposure time from Part 1 induction studies (for the extended induction analysis set).
[2] All events and exposure time from Parts 1 and 2 induction studies (for the extended induction analysis set).
DB = double blind. OL = open label.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：J-ISS Table 2.4__2.1.2_J

2.7.4.2.1.1.3 改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の有害事象の概要を表 2.7.4-35（発現割合），表 2.7.4-36（100 人年あたりの発現件数）及び表 2.7.4-37（100 人年あたりの発現被験者数）に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 の有害事象の発現割合（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 75.2%（188/250 例），75.7%（190/251 例）及び 73.5%（180/245 例），重篤な有害事象が 8.4%（21 例），8.0%（20 例）及び 9.4%（23 例），投与中止に至った有害事象が 2.0%（5 例），4.8%（12 例）及び 10.2%（25 例），高度の有害事象が 5.6%（14 例），7.6%（19 例）及び 9.4%（23 例），治験薬と関連ありの有害事象が 32.8%（82 例），36.7%（92 例）及び 33.9%（83 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の発現割合（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 77.2%（220/285 例）及び 77.0%（224/291 例），重篤な有害事象が 9.5%（27 例）及び 10.3%（30 例），投与中止に至った有害事象が 4.2%（12 例）及び 5.5%（16 例），高度の有害事象が 8.1%（23 例）及び 10.0%（29 例），治験薬と関連ありの有害事象が 37.9%（108 例）及び 38.5%（112 例），死亡に至った有害事象が 0.4%（1 例）及び 0%であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 328.4 件/100 人年，320.0 件/100 人年及び 509.0 件/100 人年，重篤な有害事象が 13.2 件/100 人年，10.6 件/100 人年及び 21.9 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 3.3 件/100 人年，6.0 件/100 人年及び 20.3 件/100 人年，高度の有害事象が 9.9 件/100 人年，11.1 件/100 人年及び 22.6 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 93.2 件/100 人年，110.2 件/100 人年及び 148.3 件/100 人年であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 287.8 件/100 人年及び 302.3 件/100 人年，重篤な有害事象が 10.7 件/100 人年及び 11.2 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 4.4 件/100 人年及び 5.3 件/100 人年，高度の有害事象が 9.2 件/100 人年及び 10.5 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 85.5 件/100 人年及び 101.7 件/100 人年，死亡に至った有害事象が 0.3 件/100 人年及び 0 件/100 人年であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 の有害事象の 100 人年あたりの発現被験者数（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 245.0 例/100 人年，239.3 例/100 人年及び 304.1 例/100 人年，重篤な有害事象が 12.0 例/100 人年，10.3 例/100 人年及び 18.4 例/100 人年，投与中止に至った有害事象が 2.7 例/100 人年，6.1 例/100 人年及び 19.7 例/100

人年，高度の有害事象が 7.9 例/100 人年，9.8 例/100 人年及び 18.5 例/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 58.9 例/100 人年，64.0 例/100 人年及び 86.8 例/100 人年であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の 100 人年あたりの発現被験者数（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 200.0 例/100 人年及び 213.2 例/100 人年，重篤な有害事象が 9.1 例/100 人年及び 10.3 例/100 人年，投与中止に至った有害事象が 3.8 例/100 人年及び 5.3 例/100 人年，高度の有害事象が 7.7 例/100 人年及び 10.0 例/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 50.2 例/100 人年及び 55.0 例/100 人年，死亡に至った有害事象が 0.3 例/100 人年及び 0 例/100 人年であった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の有害事象の概要を表 2.7.4-38（発現割合），表 2.7.4-39（100 人年あたりの発現件数）及び表 2.7.4-40（100 人年あたりの発現被験者数）に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 の有害事象の発現割合（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 71.1%（32/45 例），88.9%（40/45 例）及び 80.5%（33/41 例），重篤な有害事象が 6.7%（3 例），6.7%（3 例）及び 12.2%（5 例），投与中止に至った有害事象が 2.2%（1 例），4.4%（2 例）及び 9.8%（4 例），高度の有害事象が 4.4%（2 例），6.7%（3 例）及び 14.6%（6 例），治験薬と関連ありの有害事象が 33.3%（15 例），48.9%（22 例）及び 29.3%（12 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の発現割合（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 73.9%（34/46 例）及び 85.2%（46/54 例），重篤な有害事象が 6.5%（3 例）及び 11.1%（6 例），投与中止に至った有害事象が 2.2%（1 例）及び 5.6%（3 例），高度の有害事象が 6.5%（3 例）及び 11.1%（6 例），治験薬と関連ありの有害事象が 41.3%（19 例）及び 55.6%（30 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 293.6 件/100 人年，345.2 件/100 人年及び 521.1 件/100 人年，重篤な有害事象が 13.2 件/100 人年，8.1 件/100 人年及び 22.9 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 5.3 件/100 人年，5.4 件/100 人年及び 18.3 件/100 人年，高度の有害事象が 7.9 件/100 人年，8.1 件/100 人年及び 27.4 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 79.4 件/100 人年，134.8 件/100 人年及び 118.9 件/100 人年であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 243.4 件/100 人年及び 308.2 件/100 人年，重篤な有害事象が 8.2 件/100 人年及び 10.2 件/100 人年，投与中止に至った有

害事象が 3.3 件/100 人年及び 5.1 件/100 人年，高度の有害事象が 6.6 件/100 人年及び 10.2 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 67.4 件/100 人年及び 105.0 件/100 人年であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 の有害事象の 100 人年あたりの発現被験者数（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 215.3 例/100 人年，339.8 例/100 人年及び 368.7 例/100 人年，重篤な有害事象が 8.3 例/100 人年，8.3 例/100 人年及び 23.4 例/100 人年，投与中止に至った有害事象が 2.6 例/100 人年，5.4 例/100 人年及び 18.3 例/100 人年，高度の有害事象が 5.6 例/100 人年，8.3 例/100 人年及び 29.5 例/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 52.0 例/100 人年，92.6 例/100 人年及び 69.8 例/100 人年であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の 100 人年あたりの発現被験者数（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 190.4 例/100 人年及び 266.2 例/100 人年，重篤な有害事象が 5.1 例/100 人年及び 10.6 例/100 人年，投与中止に至った有害事象が 1.6 例/100 人年及び 5.1 例/100 人年，高度の有害事象が 5.2 例/100 人年及び 10.6 例/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 54.7 例/100 人年及び 88.3 例/100 人年であった。

表 2.7.4-35. 有害事象の概要（発現割合，RESP MAIN 集団）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]			
	Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=251) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=285) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]	Differences 15 mg - PBO RD (95% CI)	[C] Cohort 1 30 mg - PBO RD (95% CI)
Subjects with:							
Any adverse event (AE)	180 (73.5) [72.9]	188 (75.2) [75.3]	190 (75.7) [75.7]	220 (77.2) [77.2]	224 (77.0) [76.9]		
COVID-19 infection related AE	9 (3.7) [3.8]	4 (1.6) [1.6]	8 (3.2) [3.2]	12 (4.2) [4.2]	19 (6.5) [6.5]	-2.2 (-5.2, 0.9)	-0.6 (-4.0, 2.8)
Any serious AE	23 (9.4) [9.3]	21 (8.4) [8.4]	20 (8.0) [8.0]	27 (9.5) [9.5]	30 (10.3) [10.4]	-0.9 (-6.0, 4.1)	-1.3 (-6.3, 3.7)
Any AE leading to discontinuation of study drug	25 (10.2) [10.1]	5 (2.0) [2.0]	12 (4.8) [4.8]	12 (4.2) [4.2]	16 (5.5) [5.5]	-8.1 (-12.4, -3.9)	-5.4 (-10.0, -0.7)
Any severe AE	23 (9.4) [9.3]	14 (5.6) [5.6]	19 (7.6) [7.6]	23 (8.1) [8.1]	29 (10.0) [10.0]	-3.7 (-8.4, 0.9)	-1.7 (-6.7, 3.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	83 (33.9) [33.4]	82 (32.8) [32.9]	92 (36.7) [36.7]	108 (37.9) [38.0]	112 (38.5) [38.4]	-0.5 (-8.6, 7.7)	3.3 (-4.8, 11.4)
Any AE leading to death	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were remained re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
SSA = Study-size adjusted.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ----			M14-234 Substudy 3 --(Cohorts 1 and 3) [B] --			
	Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=251) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=285) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]	Differences 15 mg - PBO RD (95% CI)	[C] Cohort 1 30 mg - PBO RD (95% CI)
Deaths#	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were remained re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
SSA = Study-size adjusted.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference

Cross reference：ISS Table 2.4__3.1.1

表 2.7.4-36. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=245)	UPA 15 mg QD (N=250)	UPA 30 mg QD (N=251)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=128.1) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs=182.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs=198.7) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event (AE)	652 (509.0) [507.1]	599 (328.4) [327.5]	636 (320.0) [318.9]
COVID-19 infection related AE	10 (7.8) [8.3]	4 (2.2) [2.2]	10 (5.0) [5.1]
Any serious AE	28 (21.9) [22.0]	24 (13.2) [13.2]	21 (10.6) [10.6]
Any AE leading to discontinuation of study drug	26 (20.3) [20.1]	6 (3.3) [3.3]	12 (6.0) [6.1]
Any severe AE	29 (22.6) [22.6]	18 (9.9) [9.7]	22 (11.1) [11.1]
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	190 (148.3) [145.0]	170 (93.2) [94.6]	219 (110.2) [109.5]
Any AE leading to death	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]
Deaths#	0/128.1	0/182.4	0/198.7

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]--- UPA 15 mg QD (N=285)	UPA 30 mg QD (N=291)	Differences [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=316.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs=304.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]		
Any adverse event (AE)	912 (287.8) [287.2]	919 (302.3) [310.0]		
COVID-19 infection related AE	13 (4.1) [4.2]	22 (7.2) [6.9]	-6.1 (-11.6, -0.5)	-3.2 (-9.2, 2.8)
Any serious AE	34 (10.7) [10.6]	34 (11.2) [11.4]	-8.9 (-18.6, 0.9)	-11.4 (-20.8, -2.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	14 (4.4) [4.6]	16 (5.3) [5.3]	-16.8 (-25.0, -8.6)	-14.1 (-22.6, -5.6)
Any severe AE	29 (9.2) [9.0]	32 (10.5) [10.7]	-13.0 (-22.4, -3.6)	-11.5 (-21.0, -2.0)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	271 (85.5) [85.1]	309 (101.7) [104.8]	-50.4 (-75.6, -25.3)	-35.5 (-60.7, -10.2)
Any AE leading to death	1 (0.3) [0.2]	0	0.0	0.0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]		
Deaths#	1/316.9 (0.3) [0.2]	0/304.0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=245)	UPA 15 mg QD (N=250)	UPA 30 mg QD (N=251)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/128.1	0/182.4	0/198.7
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/128.1	0/182.4	0/198.7
COVID-19 infection related deaths	0/128.1	0/182.4	0/198.7

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]--- UPA 15 mg QD (N=285)	UPA 30 mg QD (N=291)	Differences [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	1/316.9 (0.3) [0.2]	0/304.0	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/316.9	0/304.0	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0/316.9	0/304.0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference

Cross reference：ISS Table 2.4__3.1.2

表 2.7.4-37. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現被験者数，RESP MAIN 集団）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=245) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	UPA 15 mg QD (N=250) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=251) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]
Any adverse event (AE)	180/59.2 (304.1) [308.9]	188/76.7 (245.0) [244.9]	190/79.4 (239.3) [245.0]
COVID-19 infection related AE	9/125.1 (7.2) [7.7]	4/180.4 (2.2) [2.2]	8/196.6 (4.1) [4.1]
Any serious AE	23/124.7 (18.4) [18.4]	21/174.3 (12.0) [12.0]	20/193.9 (10.3) [10.4]
Any AE leading to discontinuation of study drug	25/126.8 (19.7) [19.5]	5/181.9 (2.7) [2.7]	12/198.2 (6.1) [6.1]
Any severe AE	23/124.5 (18.5) [18.3]	14/176.7 (7.9) [7.9]	19/193.2 (9.8) [9.9]
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	83/95.6 (86.8) [86.3]	82/139.2 (58.9) [59.0]	92/143.7 (64.0) [64.7]
Any AE leading to death	0/128.1	0/182.4	0/198.7
Deaths#	0/128.1	0/182.4	0/198.7
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/128.1	0/182.4	0/198.7
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/128.1	0/182.4	0/198.7
COVID-19 infection related deaths	0/128.1	0/182.4	0/198.7

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]---		Differences [C] Cohort 1	
	UPA 15 mg QD (N=285) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=291) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Any adverse event (AE)	220/110.0 (200.0) [203.2]	224/105.1 (213.2) [225.0]		
COVID-19 infection related AE	12/310.5 (3.9) [4.0]	19/298.1 (6.4) [6.1]	-5.4 (-10.9, 0.0)	-3.6 (-9.3, 2.2)
Any serious AE	27/297.8 (9.1) [9.1]	30/292.4 (10.3) [10.6]	-6.3 (-15.4, 2.8)	-8.0 (-16.8, 0.8)
Any AE leading to discontinuation of study drug	12/316.2 (3.8) [4.0]	16/303.3 (5.3) [5.3]	-16.8 (-24.8, -8.7)	-13.4 (-21.8, -5.0)
Any severe AE	23/300.2 (7.7) [7.6]	29/290.7 (10.0) [10.1]	-10.4 (-18.9, -1.9)	-8.3 (-17.1, 0.4)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	108/214.9 (50.2) [50.7]	112/203.8 (55.0) [56.4]	-27.3 (-49.9, -4.8)	-21.6 (-44.4, 1.2)
Any AE leading to death	1/316.9 (0.3) [0.2]	0/304.0	0.0	0.0
Deaths#	1/316.9 (0.3) [0.2]	0/304.0	0.0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	1/316.9 (0.3) [0.2]	0/304.0	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/316.9	0/304.0	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0/316.9	0/304.0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference; SSA = Study-size adjusted

Cross reference：J-ISS Table 2.4__6.1.4_J

表 2.7.4-38. 有害事象の概要（発現割合，RESP MAIN 集団，日本人部分集団）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]			
	Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]	Differences 15 mg - PBO RD (95% CI)	[C] Cohort 1 30 mg - PBO RD (95% CI)
Subjects with:							
Any adverse event (AE)	33 (80.5) [80.0]	32 (71.1) [71.5]	40 (88.9) [88.9]	34 (73.9) [74.5]	46 (85.2) [85.4]		
COVID-19 infection related AE	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any serious AE	5 (12.2) [12.1]	3 (6.7) [7.0]	3 (6.7) [6.7]	3 (6.5) [7.0]	6 (11.1) [10.9]	-5.0 (-18.4, 8.4)	-5.4 (-18.6, 7.8)
Any AE leading to discontinuation of study drug	4 (9.8) [9.7]	1 (2.2) [2.5]	2 (4.4) [4.2]	1 (2.2) [2.5]	3 (5.6) [5.3]	-7.3 (-18.8, 4.3)	-5.5 (-17.4, 6.4)
Any severe AE	6 (14.6) [14.6]	2 (4.4) [4.6]	3 (6.7) [6.7]	3 (6.5) [7.0]	6 (11.1) [10.9]	-10.0 (-23.4, 3.3)	-7.9 (-21.7, 5.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	12 (29.3) [29.0]	15 (33.3) [34.3]	22 (48.9) [48.9]	19 (41.3) [41.7]	30 (55.6) [55.8]	5.3 (-14.0, 24.6)	19.9 (-0.1, 39.8)
Any AE leading to death	0	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were remained re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
SSA = Study-size adjusted.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ----			M14-234 Substudy 3 --(Cohorts 1 and 3) [B] --			
	Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]	Differences 15 mg - PBO RD (95% CI)	[C] Cohort 1 30 mg - PBO RD (95% CI)
Deaths#	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were remained re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
SSA = Study-size adjusted.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference

Cross reference：J-ISS Table 2.4__3.1.1_J

表 2.7.4-39. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団，日本人部分集団）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=41)	UPA 15 mg QD (N=45)	UPA 30 mg QD (N=45)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=21.9)	(PYs=37.8)	(PYs=37.1)
	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event (AE)	114 (521.1) [515.7]	111 (293.6) [295.8]	128 (345.2) [346.0]
COVID-19 infection related AE	0	0	0
Any serious AE	5 (22.9) [22.1]	5 (13.2) [13.9]	3 (8.1) [8.2]
Any AE leading to discontinuation of study drug	4 (18.3) [17.9]	2 (5.3) [6.0]	2 (5.4) [5.1]
Any severe AE	6 (27.4) [26.8]	3 (7.9) [7.9]	3 (8.1) [8.2]
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	26 (118.9) [113.8]	30 (79.4) [83.7]	50 (134.8) [133.6]
Any AE leading to death	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]
Deaths#	0/21.9	0/37.8	0/37.1

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]--- UPA 15 mg QD (N=46)	UPA 30 mg QD (N=54)	Differences [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=60.8) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs=59.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]		
Any adverse event (AE)	148 (243.4) [249.5]	182 (308.2) [308.1]		
COVID-19 infection related AE	0	0	0.0	0.0
Any serious AE	5 (8.2) [9.2]	6 (10.2) [9.5]	-8.2 (-31.1, 14.7)	-13.8 (-35.3, 7.7)
Any AE leading to discontinuation of study drug	2 (3.3) [4.0]	3 (5.1) [4.6]	-11.9 (-31.3, 7.5)	-12.8 (-31.7, 6.1)
Any severe AE	4 (6.6) [7.2]	6 (10.2) [9.5]	-18.9 (-42.2, 4.4)	-18.6 (-42.1, 4.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	41 (67.4) [70.3]	62 (105.0) [100.7]	-30.2 (-83.3, 23.0)	19.7 (-37.7, 77.1)
Any AE leading to death	0	0	0.0	0.0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]		
Deaths#	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=41)	UPA 15 mg QD (N=45)	UPA 30 mg QD (N=45)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/21.9	0/37.8	0/37.1
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/21.9	0/37.8	0/37.1
COVID-19 infection related deaths	0/21.9	0/37.8	0/37.1

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]---		Differences [C] Cohort 1	
	UPA 15 mg QD (N=46)	UPA 30 mg QD (N=54)	15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference

Cross reference：J-ISS Table 2.4__3.1.2_J

表 2.7.4-40. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現被験者数，RESP MAIN 集団，日本人部分集団）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=41) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	UPA 15 mg QD (N=45) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=45) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]
Any adverse event (AE)	33/9.0 (368.7) [376.4]	32/14.9 (215.3) [221.9]	40/11.8 (339.8) [372.2]
COVID-19 infection related AE	0/21.9	0/37.8	0/37.1
Any serious AE	5/21.4 (23.4) [22.6]	3/35.9 (8.3) [8.9]	3/36.2 (8.3) [8.5]
Any AE leading to discontinuation of study drug	4/21.8 (18.3) [17.9]	1/37.8 (2.6) [3.0]	2/37.1 (5.4) [5.1]
Any severe AE	6/20.3 (29.5) [28.9]	2/35.9 (5.6) [5.8]	3/36.2 (8.3) [8.5]
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	12/17.2 (69.8) [67.2]	15/28.8 (52.0) [55.6]	22/23.7 (92.6) [92.1]
Any AE leading to death	0/21.9	0/37.8	0/37.1
Deaths#	0/21.9	0/37.8	0/37.1
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/21.9	0/37.8	0/37.1
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/21.9	0/37.8	0/37.1
COVID-19 infection related deaths	0/21.9	0/37.8	0/37.1

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]--- UPA 15 mg QD (N=46) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=54) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	Differences [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Any adverse event (AE)	34/17.9 (190.4) [208.9]	46/17.3 (266.2) [328.1]		
COVID-19 infection related AE	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0
Any serious AE	3/58.9 (5.1) [5.8]	6/56.8 (10.6) [9.8]	-13.7 (-36.0, 8.6)	-14.1 (-36.2, 8.0)
Any AE leading to discontinuation of study drug	1/60.8 (1.6) [2.0]	3/59.0 (5.1) [4.6]	-14.9 (-33.5, 3.6)	-12.8 (-31.8, 6.1)
Any severe AE	3/58.0 (5.2) [6.0]	6/56.6 (10.6) [9.8]	-23.1 (-47.6, 1.4)	-20.3 (-45.4, 4.7)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	19/34.7 (54.7) [57.4]	30/34.0 (88.3) [88.0]	-11.7 (-59.4, 36.0)	24.9 (-29.5, 79.3)
Any AE leading to death	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0
Deaths#	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference; SSA = Study-size adjusted

Cross reference：J-ISS Table 2.4__6.1.5_J

2.7.4.2.1.1.4 全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の有害事象の概要を表 2.7.4-41（100 人年あたりの発現件数）及び表 2.7.4-42（100 人年あたりの発現被験者数）に，ALL TRT[dose]集団の有害事象の概要を表 2.7.4.7-13（発現割合）及び表 2.7.4.7-14（100 人年あたりの発現件数）に示す。

ALL TRT[subj]集団の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（45 mg/15 mg 併合群，45 mg/30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 323.3 件/100 人年及び 364.0 件/100 人年，重篤な有害事象が 13.1 件/100 人年及び 11.1 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 5.1 件/100 人年及び 4.7 件/100 人年，高度の有害事象が 9.7 件/100 人年及び 11.3 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 108.8 件/100 人年及び 119.8 件/100 人年，死亡に至った有害事象が 0.2 件/100 人年及び 0 件/100 人年であった。

ALL TRT[subj]集団では，死亡に至った有害事象は 2 件（45 mg/15 mg 併合群及び < 45 mg/≤ 30 mg 併合群で各 1 件）発現した。

日本人部分集団

ここでは，ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の 45 mg/15 mg 併合群，45 mg/30 mg 併合群及び導入用量がウパダシチニブ 45 mg で導入用量後に投与された主要用量がウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg であった被験者（以下「45 mg/15−30 mg 併合群」）のデータを示した。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の有害事象の概要を表 2.7.4-43（100 人年あたりの発現件数），表 2.7.4-44（100 人年あたりの発現件数，45 mg/15−30 mg 併合群）及び表 2.7.4-45（100 人年あたりの発現被験者数）に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（45 mg/15 mg 併合群，45 mg/30 mg 併合群，45 mg/15−30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 282.5 件/100 人年，399.1 件/100 人年及び 337.7 件/100 人年，重篤な有害事象が 7.2 件/100 人年，12.0 件/100 人年及び 9.5 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 2.4 件/100 人年，5.3 件/100 人年及び 3.8 件/100 人年，高度の有害事象が 6.0 件/100 人年，8.0 件/100 人年及び 6.9 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 81.4 件/100 人年，130.4 件/100 人年及び 104.6 件/100 人年であった。死亡に至った有害事象は，ALL TRT[subj]集団のいずれの併合群でも認められなかった。

表 2.7.4-41. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，ALL TRT[subj]集団）

	Induction = PBO [A]	Induction Dose < 45 mg QD [B]	
	PBO (N=378)	UPA 15-30 mg / PBO (N=36)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=281)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=120.5) Events (E/100 PYs)	(PYs=108.2) Events (E/100 PYs)	(PYs=586.0) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	694 (576.1)	360 (332.8)	1965 (335.3)
COVID-19 infection related AE	3 (2.5)	0	18 (3.1)
Any serious AE	43 (35.7)	20 (18.5)	93 (15.9)
Any AE leading to discontinuation of study drug	44 (36.5)	4 (3.7)	53 (9.0)
Any severe AE	51 (42.3)	5 (4.6)	66 (11.3)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	150 (124.5)	96 (88.7)	432 (73.7)
Any AE leading to death	0	0	1 (0.2)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/120.5	0/108.2	1/586.0 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.

[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.

[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=129)	UPA 45 mg / PBO (N=245)	UPA 45 mg / 15 mg (N=306)	UPA 45 mg / 30 mg (N=307)	Any UPA (N=1304)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	(PYs=358.9) Events (E/100 PYs)	(PYs=466.1) Events (E/100 PYs)	(PYs=443.4) Events (E/100 PYs)	(PYs=1821.1) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	239 (992.5)	1530 (426.3)	1507 (323.3)	1614 (364.0)	6441 (353.7)
COVID-19 infection related AE	1 (4.2)	29 (8.1)	19 (4.1)	31 (7.0)	86 (4.7)
Any serious AE	21 (87.2)	52 (14.5)	61 (13.1)	49 (11.1)	263 (14.4)
Any AE leading to discontinuation of study drug	34 (141.2)	23 (6.4)	24 (5.1)	21 (4.7)	140 (7.7)
Any severe AE	20 (83.1)	55 (15.3)	45 (9.7)	50 (11.3)	209 (11.5)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	88 (365.5)	456 (127.1)	507 (108.8)	531 (119.8)	1876 (103.0)
Any AE leading to death	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/24.1	0/358.9	1/466.1 (0.2)	0/443.4	2/1821.1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.

[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.

[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction = PBO [A] PBO (N=378)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg / PBO (N=36)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=281)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/120.5	0/108.2	1/586.0 (0.2)
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/120.5	0/108.2	0/586.0
COVID-19 infection related deaths	0/120.5	0/108.2	0/586.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=129)	UPA 45 mg / PBO (N=245)	UPA 45 mg / 15 mg (N=306)	UPA 45 mg / 30 mg (N=307)	Any UPA (N=1304)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/24.1	0/358.9	1/466.1 (0.2)	0/443.4	2/1821.1 (0.1)
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/24.1	0/358.9	0/466.1	0/443.4	0/1821.1
COVID-19 infection related deaths	0/24.1	0/358.9	0/466.1	0/443.4	0/1821.1

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：ISS Table 2.4__4.1.1

表 2.7.4-42. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現被験者数，ALL TRT[subj]集団）

	Induction = PBO [A]	Induction Dose < 45 mg QD [B]	
	PBO (N=378) n/PYs (n/100 PYs)	UPA 15-30 mg / PBO (N=36) n/PYs (n/100 PYs)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=281) n/PYs (n/100 PYs)
Any adverse event (AE)	227/60.3 (376.6)	35/7.1 (493.8)	246/89.0 (276.3)
COVID-19 infection related AE	3/119.4 (2.5)	0/108.2	17/578.5 (2.9)
Any serious AE	31/115.6 (26.8)	10/91.8 (10.9)	50/527.5 (9.5)
Any AE leading to discontinuation of study drug	37/118.9 (31.1)	4/107.8 (3.7)	41/582.9 (7.0)
Any severe AE	37/113.9 (32.5)	4/101.5 (3.9)	46/532.8 (8.6)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	80/103.3 (77.4)	27/40.4 (66.8)	141/296.5 (47.6)
Any AE leading to death	0/120.5	0/108.2	1/586.0 (0.2)
Deaths#	0/120.5	0/108.2	1/583.7 (0.2)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/120.5	0/108.2	1/583.7 (0.2)
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/120.5	0/108.2	0/586.0
COVID-19 infection related deaths	0/120.5	0/108.2	0/586.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=129) n/PYs (n/100 PYs)	UPA 45 mg / PBO (N=245) n/PYs (n/100 PYs)	UPA 45 mg / 15 mg (N=306) n/PYs (n/100 PYs)	UPA 45 mg / 30 mg (N=307) n/PYs (n/100 PYs)	Any UPA (N=1304) n/PYs (n/100 PYs)
Any adverse event (AE)	90/12.9 (698.7)	209/78.8 (265.2)	269/105.9 (253.9)	271/101.3 (267.6)	1080/403.5 (267.6)
COVID-19 infection related AE	1/24.1 (4.2)	26/348.0 (7.5)	18/458.1 (3.9)	28/432.6 (6.5)	79/1796.1 (4.4)
Any serious AE	17/23.1 (73.5)	35/337.5 (10.4)	45/428.7 (10.5)	39/419.6 (9.3)	174/1689.8 (10.3)
Any AE leading to discontinuation of study drug	27/23.7 (114.1)	21/356.1 (5.9)	20/464.9 (4.3)	20/441.4 (4.5)	116/1818.2 (6.4)
Any severe AE	13/23.6 (55.1)	38/332.2 (11.4)	36/429.5 (8.4)	41/416.3 (9.8)	159/1693.6 (9.4)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	43/20.2 (213.1)	116/206.9 (56.1)	153/268.2 (57.0)	164/234.6 (69.9)	606/1007.6 (60.1)
Any AE leading to death	0/24.1	0/358.9	1/466.1 (0.2)	0/443.4	2/1821.2 (0.1)
Deaths#	0/24.1	0/358.9	1/461.8 (0.2)	0/443.4	2/1814.7 (0.1)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/24.1	0/358.9	1/461.8 (0.2)	0/443.4	2/1814.7 (0.1)
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/24.1	0/358.9	0/466.1	0/443.4	0/1821.1
COVID-19 infection related deaths	0/24.1	0/358.9	0/466.1	0/443.4	0/1821.1

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.

[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.

[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：J-ISS Table 2.4__6.2.3_J

表 2.7.4-43. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，ALL TRT[subj]集団，日本人部分集団）

	Induction = PBO [A]	Induction Dose < 45 mg QD [B]	
	PBO (N=56)	UPA 15-30 mg / PBO (N=3)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=29)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=16.7)	(PYs=7.8)	(PYs=66.1)
	Events (E/100 PYs)	Events (E/100 PYs)	Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	71 (424.0)	19 (244.4)	179 (270.8)
COVID-19 infection related AE	0	0	0
Any serious AE	5 (29.9)	7 (90.0)	6 (9.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	5 (29.9)	0	5 (7.6)
Any severe AE	7 (41.8)	1 (12.9)	1 (1.5)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	12 (71.7)	7 (90.0)	45 (68.1)
Any AE leading to death	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/16.7	0/7.8	0/66.1

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.

[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.

[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=16)	UPA 45 mg / PBO (N=41)	UPA 45 mg / 15 mg (N=49)	UPA 45 mg / 30 mg (N=54)	Any UPA (N=192)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=2.5) Events (E/100 PYs)	(PYs=61.4) Events (E/100 PYs)	(PYs=83.5) Events (E/100 PYs)	(PYs=75.2) Events (E/100 PYs)	(PYs=271.7) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	49 (1999.7)	260 (423.7)	236 (282.5)	300 (399.1)	926 (340.8)
COVID-19 infection related AE	0	0	0	0	0
Any serious AE	4 (163.2)	9 (14.7)	6 (7.2)	9 (12.0)	35 (12.9)
Any AE leading to discontinuation of study drug	10 (408.1)	5 (8.1)	2 (2.4)	4 (5.3)	22 (8.1)
Any severe AE	5 (204.1)	10 (16.3)	5 (6.0)	6 (8.0)	21 (7.7)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	20 (816.2)	68 (110.8)	68 (81.4)	98 (130.4)	277 (102.0)
Any AE leading to death	0	0	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/2.5	0/61.4	0/83.5	0/75.2	0/271.7

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.

[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.

[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction = PBO [A] PBO (N=56)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg / PBO (N=3)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=29)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/16.7	0/7.8	0/66.1
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/16.7	0/7.8	0/66.1
COVID-19 infection related deaths	0/16.7	0/7.8	0/66.1

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=16)	UPA 45 mg / PBO (N=41)	UPA 45 mg / 15 mg (N=49)	UPA 45 mg / 30 mg (N=54)	Any UPA (N=192)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/2.5	0/61.4	0/83.5	0/75.2	0/271.7
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/2.5	0/61.4	0/83.5	0/75.2	0/271.7
COVID-19 infection related deaths	0/2.5	0/61.4	0/83.5	0/75.2	0/271.7

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：J-ISS Table 2.4__4.1.1_J

表 2.7.4-44. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，ALL TRT[subj]集団［45 mg/15−30 mg 併合群］，日本人部分集団）

	---- Induction Dose = 45 mg QD [A] ---- UPA 45 mg / 15 mg - 30 mg (N=103)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=158.7) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	536 (337.7)
COVID-19 infection related AE	0
Any serious AE	15 (9.5)
Any AE leading to discontinuation of study drug	6 (3.8)
Any severe AE	11 (6.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	166 (104.6)
Any AE leading to death	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/158.7

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---- Induction Dose = 45 mg QD [A] ---- UPA 45 mg / 15 mg - 30 mg (N=103)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/158.7
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/158.7
COVID-19 infection related deaths	0/158.7

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：J-ISS Table 2.4__6.2.1_J

表 2.7.4-45. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現被験者数，ALL TRT[subj]集団，日本人部分集団）

	Induction = PBO [A]	Induction Dose < 45 mg QD [B]	
	PBO (N=56) n/PYs (n/100 PYs)	UPA 15-30 mg / PBO (N=3) n/PYs (n/100 PYs)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=29) n/PYs (n/100 PYs)
Any adverse event (AE)	28/9.7 (288.0)	2/0.5 (422.3)	26/7.8 (331.5)
COVID-19 infection related AE	0/16.7	0/7.8	0/66.1
Any serious AE	5/16.4 (30.5)	2/4.4 (45.2)	3/61.9 (4.8)
Any AE leading to discontinuation of study drug	5/16.7 (30.0)	0/7.8	5/65.5 (7.6)
Any severe AE	6/16.6 (36.2)	1/7.5 (13.3)	1/65.0 (1.5)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	7/16.3 (42.9)	2/0.5 (422.3)	17/35.6 (47.7)
Any AE leading to death	0/16.7	0/7.8	0/66.1
Deaths#	0/16.7	0/7.8	0/66.1
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/16.7	0/7.8	0/66.1
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/16.7	0/7.8	0/66.1
COVID-19 infection related deaths	0/16.7	0/7.8	0/66.1

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=16) n/PYs (n/100 PYs)	UPA 45 mg / PBO (N=41) n/PYs (n/100 PYs)	UPA 45 mg / 15 mg (N=49) n/PYs (n/100 PYs)	UPA 45 mg / 30 mg (N=54) n/PYs (n/100 PYs)	Any UPA (N=192) n/PYs (n/100 PYs)
Any adverse event (AE)	14/1.7 (834.2)	35/12.4 (282.0)	45/10.9 (411.0)	53/10.1 (523.3)	167/42.4 (393.9)
COVID-19 infection related AE	0/2.5	0/61.4	0/83.5	0/75.2	0/271.7
Any serious AE	4/2.4 (167.7)	7/57.6 (12.1)	4/81.0 (4.9)	8/69.3 (11.5)	22/255.1 (8.6)
Any AE leading to discontinuation of study drug	8/2.4 (339.8)	5/61.3 (8.2)	1/83.6 (1.2)	4/74.2 (5.4)	19/271.0 (7.0)
Any severe AE	2/2.4 (82.1)	7/56.0 (12.5)	4/79.9 (5.0)	6/72.7 (8.3)	17/262.3 (6.5)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	9/2.0 (452.2)	18/39.0 (46.1)	28/39.6 (70.7)	38/30.0 (126.7)	106/134.7 (78.7)
Any AE leading to death	0/2.5	0/61.4	0/83.5	0/75.2	0/271.7
Deaths#	0/2.5	0/61.4	0/83.5	0/75.2	0/271.7
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/2.5	0/61.4	0/83.5	0/75.2	0/271.7
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/2.5	0/61.4	0/83.5	0/75.2	0/271.7
COVID-19 infection related deaths	0/2.5	0/61.4	0/83.5	0/75.2	0/271.7

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.

[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.

[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：J-ISS Table 2.4__6.2.4_J

2.7.4.2.1.1.5 改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団

RESP MAIN 集団の有害事象の概要（更新）を表 2.7.4-46（発現割合），表 2.7.4-47（100 人年あたりの発現件数）及び表 2.7.4-48（100 人年あたりの発現被験者数）に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 の有害事象の発現割合（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 77.2%（193/250 例），79.3%（199/251 例）及び 75.9%（186/245 例），重篤な有害事象が 8.4%（21 例），8.4%（21 例）及び 9.4%（23 例），投与中止に至った有害事象が 2.0%（5 例），6.8%（17 例）及び 10.2%（25 例），高度の有害事象が 5.6%（14 例），8.0%（20 例）及び 9.4%（23 例），治験薬と関連ありの有害事象が 34.4%（86 例），38.2%（96 例）及び 34.3%（84 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の発現割合（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 83.5%（238/285 例）及び 84.2%（245/291 例），重篤な有害事象が 11.9%（34 例）及び 13.7%（40 例），投与中止に至った有害事象が 5.3%（15 例）及び 10.0%（29 例），高度の有害事象が 9.5%（27 例）及び 12.0%（35 例），治験薬と関連ありの有害事象が 41.1%（117 例）及び 44.7%（130 例），死亡に至った有害事象が 0.4%（1 例）及び 0.3%（1 例）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 315.4 件/100 人年，318.1 件/100 人年及び 499.4 件/100 人年，重篤な有害事象が 12.0 件/100 人年，10.1 件/100 人年及び 20.7 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 3.0 件/100 人年，8.2 件/100 人年及び 19.3 件/100 人年，高度の有害事象が 9.0 件/100 人年，10.5 件/100 人年及び 21.5 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 89.3 件/100 人年，104.8 件/100 人年及び 142.3 件/100 人年であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 273.8 件/100 人年及び 285.1 件/100 人年，重篤な有害事象が 10.1 件/100 人年及び 13.2 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 4.1 件/100 人年及び 8.2 件/100 人年，高度の有害事象が 8.0 件/100 人年及び 10.1 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 74.7 件/100 人年及び 89.4 件/100 人年，死亡に至った有害事象が 0.2 件/100 人年及び 0.5 件/100 人年であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 の有害事象の 100 人年あたりの発現被験者数（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 238.6 例/100 人年，228.8 例/100 人年及び 305.2 例/100 人年，重篤な有害事象が 11.0 例/100 人年，9.9 例/100 人年及び 17.5 例/100 人年，投与中止に至った有害事象が 2.5 例/100 人年，7.8 例/100 人年及び 18.7 例/100 人年，

高度の有害事象が 7.2 例/100 人年，9.4 例/100 人年及び 17.5 例/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 57.2 例/100 人年，60.6 例/100 人年及び 83.0 例/100 人年であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の 100 人年あたりの発現被験者数（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 187.8 例/100 人年及び 194.4 例/100 人年，重篤な有害事象が 8.7 例/100 人年及び 9.9 例/100 人年，投与中止に至った有害事象が 3.6 例/100 人年及び 6.8 例/100 人年，高度の有害事象が 6.9 例/100 人年及び 8.7 例/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 43.3 例/100 人年及び 47.2 例/100 人年，死亡に至った有害事象が 0.2 例/100 人年及び 0.2 例/100 人年であった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の有害事象の概要（更新）を表 2.7.4-49（発現割合），表 2.7.4-50（100 人年あたりの発現件数）及び表 2.7.4-51（100 人年あたりの発現被験者数）に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 の有害事象の発現割合（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 75.6%（34/45 例），91.1%（41/45 例）及び 85.4%（35/41 例），重篤な有害事象が 6.7%（3 例），6.7%（3 例）及び 12.2%（5 例），投与中止に至った有害事象が 2.2%（1 例），8.9%（4 例）及び 9.8%（4 例），高度の有害事象が 4.4%（2 例），6.7%（3 例）及び 14.6%（6 例），治験薬と関連ありの有害事象が 35.6%（16 例），48.9%（22 例）及び 31.7%（13 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の発現割合（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 82.6%（38/46 例）及び 94.4%（51/54 例），重篤な有害事象が 8.7%（4 例）及び 16.7%（9 例），投与中止に至った有害事象が 4.3%（2 例）及び 14.8%（8 例），高度の有害事象が 8.7%（4 例）及び 14.8%（8 例），治験薬と関連ありの有害事象が 45.7%（21 例）及び 63.0%（34 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 283.4 件/100 人年，362.1 件/100 人年及び 525.5 件/100 人年，重篤な有害事象が 12.1 件/100 人年，7.4 件/100 人年及び 21.5 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 4.8 件/100 人年，12.4 件/100 人年及び 17.2 件/100 人年，高度の有害事象が 7.3 件/100 人年，7.4 件/100 人年及び 25.8 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 75.1 件/100 人年，129.0 件/100 人年及び 120.6 件/100 人年であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 236.6 件/100 人年及び 318.4 件/100 人年，重篤な有害事象が 7.3 件/100 人年及び 10.9 件/100 人年，投与中止に至った有

害事象が 3.7 件/100 人年及び 10.9 件/100 人年，高度の有害事象が 6.1 件/100 人年及び 10.9 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 53.7 件/100 人年及び 92.9 件/100 人年であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 の有害事象の 100 人年あたりの発現被験者数（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 216.2 例/100 人年，335.3 例/100 人年及び 399.9 例/100 人年，重篤な有害事象が 7.6 例/100 人年，7.6 例/100 人年及び 22.0 例/100 人年，投与中止に至った有害事象が 2.4 例/100 人年，9.9 例/100 人年及び 17.3 例/100 人年，高度の有害事象が 5.1 例/100 人年，7.6 例/100 人年及び 27.8 例/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 50.7 例/100 人年，84.9 例/100 人年及び 73.6 例/100 人年であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の 100 人年あたりの発現被験者数（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 182.8 例/100 人年及び 269.9 例/100 人年，重篤な有害事象が 5.0 例/100 人年及び 11.3 例/100 人年，投与中止に至った有害事象が 2.4 例/100 人年及び 9.7 例/100 人年，高度の有害事象が 5.1 例/100 人年及び 10.0 例/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 47.5 例/100 人年及び 77.2 例/100 人年であった。

表 2.7.4-46. 有害事象の概要（発現割合，RESP MAIN 集団，更新）

	---- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ---- Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=251) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 --(Cohorts 1 and 3) [B] -- UPA 15 mg QD (N=285) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]	Differences 15 mg - PBO RD (95% CI)	[C] Cohort 1 30 mg - PBO RD (95% CI)
Subjects with:							
Any adverse event (AE)	186 (75.9) [75.5]	193 (77.2) [77.2]	199 (79.3) [79.3]	238 (83.5) [83.5]	245 (84.2) [84.2]		
COVID-19 infection related AE	9 (3.7) [3.8]	6 (2.4) [2.4]	11 (4.4) [4.4]	23 (8.1) [8.1]	32 (11.0) [11.0]	-1.4 (-4.6, 1.8)	0.6 (-3.0, 4.2)
Any serious AE	23 (9.4) [9.3]	21 (8.4) [8.3]	21 (8.4) [8.4]	34 (11.9) [12.0]	40 (13.7) [13.8]	-1.0 (-6.0, 4.1)	-0.9 (-6.0, 4.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	25 (10.2) [10.1]	5 (2.0) [2.0]	17 (6.8) [6.8]	15 (5.3) [5.3]	29 (10.0) [10.0]	-8.1 (-12.4, -3.9)	-3.4 (-8.3, 1.6)
Any severe AE	23 (9.4) [9.3]	14 (5.6) [5.6]	20 (8.0) [8.0]	27 (9.5) [9.5]	35 (12.0) [12.0]	-3.7 (-8.4, 0.9)	-1.3 (-6.3, 3.7)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	84 (34.3) [33.8]	86 (34.4) [34.5]	96 (38.2) [38.3]	117 (41.1) [41.1]	130 (44.7) [44.5]	0.7 (-7.5, 8.9)	4.5 (-3.7, 12.7)
Any AE leading to death	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were remained re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
SSA = Study-size adjusted.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ----			M14-234 Substudy 3 --(Cohorts 1 and 3) [B] --			
	Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=251) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=285) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]	Differences 15 mg - PBO RD (95% CI)	[C] Cohort 1 30 mg - PBO RD (95% CI)
Deaths#	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were remained re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
SSA = Study-size adjusted.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference

Cross reference：ISS update Table 2.4__3.1.1

表 2.7.4-47. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団，更新）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=245)	UPA 15 mg QD (N=250)	UPA 30 mg QD (N=251)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=135.0)	(PYs=199.4)	(PYs=218.5)
	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event (AE)	674 (499.4) [494.1]	629 (315.4) [315.5]	695 (318.1) [317.5]
COVID-19 infection related AE	9 (6.7) [7.2]	6 (3.0) [3.0]	13 (5.9) [5.9]
Any serious AE	28 (20.7) [20.8]	24 (12.0) [12.0]	22 (10.1) [10.0]
Any AE leading to discontinuation of study drug	26 (19.3) [19.1]	6 (3.0) [3.0]	18 (8.2) [8.3]
Any severe AE	29 (21.5) [21.3]	18 (9.0) [8.9]	23 (10.5) [10.5]
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	192 (142.3) [137.5]	178 (89.3) [91.0]	229 (104.8) [104.7]
Any AE leading to death	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]
Deaths#	0/135.0	0/199.4	0/218.5

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]---		Differences [C] Cohort 1	
	UPA 15 mg QD (N=285)	UPA 30 mg QD (N=291)	15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=413.8) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs=425.2) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]		
Any adverse event (AE)	1133 (273.8) [273.3]	1212 (285.1) [293.2]		
COVID-19 infection related AE	23 (5.6) [5.8]	38 (8.9) [8.6]	-4.2 (-9.5, 1.0)	-1.3 (-7.0, 4.5)
Any serious AE	42 (10.1) [10.1]	56 (13.2) [13.3]	-8.8 (-17.9, 0.4)	-10.8 (-19.6, -2.0)
Any AE leading to discontinuation of study drug	17 (4.1) [4.3]	35 (8.2) [8.1]	-16.0 (-23.8, -8.3)	-10.8 (-19.1, -2.5)
Any severe AE	33 (8.0) [7.9]	43 (10.1) [10.2]	-12.5 (-21.3, -3.7)	-10.8 (-19.8, -1.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	309 (74.7) [74.3]	380 (89.4) [92.1]	-46.5 (-70.2, -22.8)	-32.8 (-56.6, -9.0)
Any AE leading to death	1 (0.2) [0.2]	2 (0.5) [0.4]	0.0	0.0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]		
Deaths#	1/413.8 (0.2) [0.2]	1/425.2 (0.2) [0.2]	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=245)	UPA 15 mg QD (N=250)	UPA 30 mg QD (N=251)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/135.0	0/199.4	0/218.5
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/135.0	0/199.4	0/218.5
COVID-19 infection related deaths	0/135.0	0/199.4	0/218.5

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]--- UPA 15 mg QD (N=285)	UPA 30 mg QD (N=291)	Differences [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	1/413.8 (0.2) [0.2]	1/425.2 (0.2) [0.2]	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/413.8	0/425.2	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0/413.8	1/425.2 (0.2) [0.2]	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference

Cross reference：ISS update Table 2.4__3.1.2

表 2.7.4-48. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現被験者数，RESP MAIN 集団，更新）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=245) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	UPA 15 mg QD (N=250) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=251) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]
Any adverse event (AE)	186/60.9 (305.2) [306.3]	193/80.9 (238.6) [238.2]	199/87.0 (228.8) [235.7]
COVID-19 infection related AE	9/131.3 (6.9) [7.5]	6/195.6 (3.1) [3.0]	11/215.4 (5.1) [5.1]
Any serious AE	23/131.4 (17.5) [17.3]	21/190.6 (11.0) [11.0]	21/212.4 (9.9) [9.9]
Any AE leading to discontinuation of study drug	25/133.7 (18.7) [18.4]	5/199.0 (2.5) [2.5]	17/218.0 (7.8) [7.8]
Any severe AE	23/131.3 (17.5) [17.2]	14/193.1 (7.2) [7.2]	20/211.8 (9.4) [9.5]
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	84/101.2 (83.0) [81.2]	86/150.3 (57.2) [57.3]	96/158.5 (60.6) [61.7]
Any AE leading to death	0/135.0	0/199.4	0/218.5
Deaths#	0/135.0	0/199.4	0/218.5
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/135.0	0/199.4	0/218.5
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/135.0	0/199.4	0/218.5
COVID-19 infection related deaths	0/135.0	0/199.4	0/218.5

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]---		Differences [C] Cohort 1	
	UPA 15 mg QD (N=285) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=291) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Any adverse event (AE)	238/126.7 (187.8) [190.3]	245/126.1 (194.4) [206.2]		
COVID-19 infection related AE	23/397.0 (5.8) [6.1]	32/406.9 (7.9) [7.6]	-4.4 (-9.9, 1.0)	-2.3 (-8.1, 3.4)
Any serious AE	34/388.8 (8.7) [8.8]	40/404.3 (9.9) [10.2]	-6.3 (-14.8, 2.2)	-7.5 (-15.7, 0.8)
Any AE leading to discontinuation of study drug	15/413.1 (3.6) [3.7]	29/424.3 (6.8) [6.8]	-15.9 (-23.5, -8.3)	-10.6 (-18.8, -2.4)
Any severe AE	27/390.6 (6.9) [7.0]	35/404.2 (8.7) [8.8]	-10.0 (-18.0, -2.0)	-7.8 (-16.0, 0.4)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	117/270.3 (43.3) [43.4]	130/275.4 (47.2) [48.6]	-23.9 (-45.1, -2.7)	-19.5 (-40.8, 1.9)
Any AE leading to death	1/413.8 (0.2) [0.2]	1/425.2 (0.2) [0.2]	0.0	0.0
Deaths#	1/413.8 (0.2) [0.2]	1/425.2 (0.2) [0.2]	0.0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	1/413.8 (0.2) [0.2]	1/425.2 (0.2) [0.2]	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/413.8	0/425.2	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0/413.8	1/425.2 (0.2) [0.2]	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference; SSA = Study-size adjusted

Cross reference：ISS update Table 2.4__6.1.4

表 2.7.4-49. 有害事象の概要（発現割合，RESP MAIN 集団，日本人部分集団，更新）

	---- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ----			M14-234 Substudy 3 --(Cohorts 1 and 3) [B] --			
	Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]	Differences 15 mg - PBO RD (95% CI)	[C] Cohort 1 30 mg - PBO RD (95% CI)
Subjects with:							
Any adverse event (AE)	35 (85.4) [85.1]	34 (75.6) [75.7]	41 (91.1) [91.2]	38 (82.6) [83.1]	51 (94.4) [94.7]		
COVID-19 infection related AE	0	0	0	0	1 (1.9) [2.0]	0.0	0.0
Any serious AE	5 (12.2) [12.1]	3 (6.7) [7.0]	3 (6.7) [6.7]	4 (8.7) [9.5]	9 (16.7) [16.2]	-5.0 (-18.4, 8.4)	-5.4 (-18.6, 7.8)
Any AE leading to discontinuation of study drug	4 (9.8) [9.7]	1 (2.2) [2.5]	4 (8.9) [8.6]	2 (4.3) [4.9]	8 (14.8) [14.6]	-7.3 (-18.8, 4.3)	-1.1 (-14.2, 11.9)
Any severe AE	6 (14.6) [14.6]	2 (4.4) [4.6]	3 (6.7) [6.7]	4 (8.7) [9.5]	8 (14.8) [14.6]	-10.0 (-23.4, 3.3)	-7.9 (-21.7, 5.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	13 (31.7) [31.5]	16 (35.6) [36.4]	22 (48.9) [48.9]	21 (45.7) [45.8]	34 (63.0) [62.8]	4.9 (-14.9, 24.6)	17.3 (-2.9, 37.5)
Any AE leading to death	0	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were remained re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
SSA = Study-size adjusted.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ----			M14-234 Substudy 3 --(Cohorts 1 and 3) [B] --			
	Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]	Differences 15 mg - PBO RD (95% CI)	[C] Cohort 1 30 mg - PBO RD (95% CI)
Deaths#	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were remained re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
SSA = Study-size adjusted.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference

Cross reference：J-ISS update Table 2.4__3.1.1_J

表 2.7.4-50. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団，日本人部分集団，更新）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=41)	UPA 15 mg QD (N=45)	UPA 30 mg QD (N=45)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=23.2) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs=41.3) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs=40.3) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event (AE)	122 (525.5) [520.8]	117 (283.4) [286.0]	146 (362.1) [363.4]
COVID-19 infection related AE	0	0	0
Any serious AE	5 (21.5) [20.7]	5 (12.1) [12.8]	3 (7.4) [7.5]
Any AE leading to discontinuation of study drug	4 (17.2) [16.8]	2 (4.8) [5.5]	5 (12.4) [12.2]
Any severe AE	6 (25.8) [25.3]	3 (7.3) [7.3]	3 (7.4) [7.5]
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	28 (120.6) [115.9]	31 (75.1) [79.5]	52 (129.0) [127.6]
Any AE leading to death	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]
Deaths#	0/23.2	0/41.3	0/40.3

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]---		Differences [C] Cohort 1	
	UPA 15 mg QD (N=46)	UPA 30 mg QD (N=54)	15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=82.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	(PYs=82.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]		
Any adverse event (AE)	194 (236.6) [243.5]	264 (318.4) [321.8]		
COVID-19 infection related AE	0	1 (1.2) [1.2]	0.0	0.0
Any serious AE	6 (7.3) [8.3]	9 (10.9) [10.1]	-7.9 (-29.3, 13.5)	-13.2 (-33.3, 6.9)
Any AE leading to discontinuation of study drug	3 (3.7) [4.5]	9 (10.9) [10.3]	-11.3 (-29.6, 6.9)	-4.6 (-24.3, 15.1)
Any severe AE	5 (6.1) [6.8]	9 (10.9) [10.1]	-18.0 (-39.9, 3.9)	-17.7 (-39.7, 4.3)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	44 (53.7) [55.8]	77 (92.9) [88.8]	-36.4 (-87.8, 15.0)	11.7 (-43.6, 67.1)
Any AE leading to death	0	0	0.0	0.0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]		
Deaths#	0/82.0	0/82.9	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=41)	UPA 15 mg QD (N=45)	UPA 30 mg QD (N=45)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/23.2	0/41.3	0/40.3
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/23.2	0/41.3	0/40.3
COVID-19 infection related deaths	0/23.2	0/41.3	0/40.3

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]--- UPA 15 mg QD (N=46)	UPA 30 mg QD (N=54)	Differences [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/82.0	0/82.9	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/82.0	0/82.9	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0/82.0	0/82.9	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference

Cross reference：J-ISS update Table 2.4__3.1.2_J

表 2.7.4-51. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現被験者数，RESP MAIN 集団，日本人部分集団，更新）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=41) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	UPA 15 mg QD (N=45) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=45) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]
Any adverse event (AE)	35/8.8 (399.9) [401.8]	34/15.7 (216.2) [222.7]	41/12.2 (335.3) [366.7]
COVID-19 infection related AE	0/23.2	0/41.3	0/40.3
Any serious AE	5/22.7 (22.0) [21.2]	3/39.4 (7.6) [8.2]	3/39.5 (7.6) [7.7]
Any AE leading to discontinuation of study drug	4/23.2 (17.3) [16.9]	1/41.3 (2.4) [2.8]	4/40.3 (9.9) [9.6]
Any severe AE	6/21.6 (27.8) [27.2]	2/39.4 (5.1) [5.3]	3/39.5 (7.6) [7.7]
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	13/17.7 (73.6) [71.6]	16/31.6 (50.7) [54.2]	22/25.9 (84.9) [84.3]
Any AE leading to death	0/23.2	0/41.3	0/40.3
Deaths#	0/23.2	0/41.3	0/40.3
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/23.2	0/41.3	0/40.3
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/23.2	0/41.3	0/40.3
COVID-19 infection related deaths	0/23.2	0/41.3	0/40.3

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]--- UPA 15 mg QD (N=46) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=54) n/PYs (n/100 PYs) [SSA n/100 PYs]	Differences [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Any adverse event (AE)	38/20.8 (182.8) [203.9]	51/18.9 (269.9) [327.8]		
COVID-19 infection related AE	0/82.0	1/82.6 (1.2) [1.3]	0.0	0.0
Any serious AE	4/79.8 (5.0) [5.8]	9/79.9 (11.3) [10.4]	-13.0 (-33.9, 7.8)	-13.5 (-34.1, 7.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	2/81.9 (2.4) [3.0]	8/82.9 (9.7) [9.1]	-14.1 (-31.6, 3.3)	-7.3 (-26.3, 11.8)
Any severe AE	4/78.3 (5.1) [6.0]	8/80.4 (10.0) [9.3]	-21.9 (-44.9, 1.1)	-19.5 (-43.0, 4.0)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	21/44.2 (47.5) [49.5]	34/44.1 (77.2) [76.0]	-17.4 (-65.1, 30.2)	12.7 (-40.2, 65.6)
Any AE leading to death	0/82.0	0/82.9	0.0	0.0
Deaths#	0/82.0	0/82.9	0.0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/82.0	0/82.9	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/82.0	0/82.9	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0/82.0	0/82.9	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period.
n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference; SSA = Study-size adjusted

Cross reference：J-ISS update Table 2.4__6.1.5_J

2.7.4.2.1.1.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団

ALL TRT[subj]集団の有害事象の概要（更新）を表 2.7.4-52（100 人年あたりの発現件数）及び表 2.7.4-53（100 人年あたりの発現被験者数）に，ALL TRT[dose]集団の有害事象の概要（更新）を表 2.7.4.7-92（発現割合）及び表 2.7.4.7-93（100 人年あたりの発現件数）に示す。

ALL TRT[subj]集団の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（45 mg/15 mg 併合群，45 mg/30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 304.8 件/100 人年及び 339.2 件/100 人年，重篤な有害事象が 13.3 件/100 人年及び 12.3 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 5.1 件/100 人年及び 7.3 件/100 人年，高度の有害事象が 9.8 件/100 人年及び 10.8 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 96.4 件/100 人年及び 104.9 件/100 人年，死亡に至った有害事象が 0.2 件/100 人年及び 0.3 件/100 人年であった。

ALL TRT[subj]集団では，死亡に至った有害事象は 5 件（45 mg/30 mg 併合群で 2 件，並びに 45 mg/15 mg 併合群，45 mg/プラセボ併合群及び< 45 mg/≤ 30 mg 併合群で各 1 件）発現した。

日本人部分集団

ここでは，ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の 45 mg/15 mg 併合群，45 mg/30 mg 併合群及び 45 mg/15−30 mg 併合群のデータを示した。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の有害事象の概要（更新）を表 2.7.4-54（100 人年あたりの発現件数），表 2.7.4-55（100 人年あたりの発現件数，45 mg/15−30 mg 併合群）及び表 2.7.4-56（100 人年あたりの発現被験者数）に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（45 mg/15 mg 併合群，45 mg/30 mg 併合群，45 mg/15−30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 264.2 件/100 人年，385.5 件/100 人年及び 322.0 件/100 人年，重篤な有害事象が 8.1 件/100 人年，12.9 件/100 人年及び 10.4 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 3.6 件/100 人年，9.9 件/100 人年及び 6.6 件/100 人年，高度の有害事象が 7.2 件/100 人年，8.9 件/100 人年及び 8.0 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 65.8 件/100 人年，115.0 件/100 人年及び 89.2 件/100 人年であった。死亡に至った有害事象は，ALL TRT[subj]集団のいずれの併合群でも認められなかった。

表 2.7.4-52. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，ALL TRT[subj]集団，更新）

	Induction = PBO [A]	Induction Dose < 45 mg QD [B]	
	PBO (N=378)	UPA 15-30 mg / PBO (N=36)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=285)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=131.5) Events (E/100 PYs)	(PYs=125.2) Events (E/100 PYs)	(PYs=699.5) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	725 (551.4)	396 (316.4)	2230 (318.8)
COVID-19 infection related AE	4 (3.0)	2 (1.6)	29 (4.1)
Any serious AE	44 (33.5)	21 (16.8)	109 (15.6)
Any AE leading to discontinuation of study drug	43 (32.7)	6 (4.8)	61 (8.7)
Any severe AE	51 (38.8)	5 (4.0)	82 (11.7)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	162 (123.2)	100 (79.9)	482 (68.9)
Any AE leading to death	0	0	1 (0.1)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	1/131.5 (0.8)	0/125.2	1/699.5 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.

[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.

[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=129)	UPA 45 mg / PBO (N=245)	UPA 45 mg / 15 mg (N=306)	UPA 45 mg / 30 mg (N=307)	Any UPA (N=1308)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	(PYs=478.5) Events (E/100 PYs)	(PYs=622.4) Events (E/100 PYs)	(PYs=591.7) Events (E/100 PYs)	(PYs=2350.2) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	239 (992.5)	1851 (386.8)	1897 (304.8)	2007 (339.2)	7787 (331.3)
COVID-19 infection related AE	1 (4.2)	40 (8.4)	38 (6.1)	50 (8.4)	148 (6.3)
Any serious AE	21 (87.2)	66 (13.8)	83 (13.3)	73 (12.3)	337 (14.3)
Any AE leading to discontinuation of study drug	34 (141.2)	28 (5.9)	32 (5.1)	43 (7.3)	183 (7.8)
Any severe AE	20 (83.1)	66 (13.8)	61 (9.8)	64 (10.8)	265 (11.3)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	88 (365.5)	531 (111.0)	600 (96.4)	621 (104.9)	2182 (92.8)
Any AE leading to death	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	5 (0.2)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/24.1	1/478.5 (0.2)	1/622.4 (0.2)	1/591.7 (0.2)	4/2350.2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.

[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.

[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction = PBO [A] PBO (N=378)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg / PBO (N=36)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=285)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	1/131.5 (0.8)	0/125.2	1/699.5 (0.1)
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/131.5	0/125.2	0/699.5
COVID-19 infection related deaths	0/131.5	0/125.2	0/699.5

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=129)	UPA 45 mg / PBO (N=245)	UPA 45 mg / 15 mg (N=306)	UPA 45 mg / 30 mg (N=307)	Any UPA (N=1308)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/24.1	1/478.5 (0.2)	1/622.4 (0.2)	1/591.7 (0.2)	4/2350.2 (0.2)
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/24.1	0/478.5	0/622.4	0/591.7	0/2350.2
COVID-19 infection related deaths	0/24.1	0/478.5	0/622.4	1/591.7 (0.2)	1/2350.2 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：ISS update Table 2.4__4.1.1

表 2.7.4-53. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現被験者数，ALL TRT[subj]集団，更新）

	Induction = PBO [A]	Induction Dose < 45 mg QD [B]	
	PBO (N=378) n/PYs (n/100 PYs)	UPA 15-30 mg / PBO (N=36) n/PYs (n/100 PYs)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=285) n/PYs (n/100 PYs)
Any adverse event (AE)	230/61.2 (376.0)	35/6.2 (565.9)	261/95.5 (273.2)
COVID-19 infection related AE	4/129.6 (3.1)	2/124.8 (1.6)	27/678.6 (4.0)
Any serious AE	32/124.4 (25.7)	10/104.9 (9.5)	59/623.2 (9.5)
Any AE leading to discontinuation of study drug	36/130.0 (27.7)	6/124.7 (4.8)	47/696.2 (6.8)
Any severe AE	37/124.4 (29.8)	4/116.6 (3.4)	54/626.3 (8.6)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	81/110.8 (73.1)	28/43.9 (63.8)	150/347.3 (43.2)
Any AE leading to death	0/131.5	0/125.2	1/699.5 (0.1)
Deaths#	1/131.3 (0.8)	0/125.2	1/697.2 (0.1)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	1/131.3 (0.8)	0/125.2	1/697.2 (0.1)
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/131.5	0/125.2	0/699.5
COVID-19 infection related deaths	0/131.5	0/125.2	0/699.5

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=129) n/PYs (n/100 PYs)	UPA 45 mg / PBO (N=245) n/PYs (n/100 PYs)	UPA 45 mg / 15 mg (N=306) n/PYs (n/100 PYs)	UPA 45 mg / 30 mg (N=307) n/PYs (n/100 PYs)	Any UPA (N=1308) n/PYs (n/100 PYs)
Any adverse event (AE)	90/12.9 (698.7)	218/92.1 (236.6)	289/120.6 (239.7)	280/117.6 (238.1)	1138/463.8 (245.4)
COVID-19 infection related AE	1/24.1 (4.2)	37/450.2 (8.2)	36/597.8 (6.0)	44/560.4 (7.9)	135/2268.7 (6.0)
Any serious AE	17/23.1 (73.5)	41/443.9 (9.2)	61/566.2 (10.8)	49/553.4 (8.9)	214/2159.8 (9.9)
Any AE leading to discontinuation of study drug	27/23.7 (114.1)	26/473.0 (5.5)	28/619.4 (4.5)	36/588.9 (6.1)	151/2346.7 (6.4)
Any severe AE	13/23.6 (55.1)	44/433.6 (10.1)	48/569.2 (8.4)	49/551.1 (8.9)	192/2160.6 (8.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	43/20.2 (213.1)	125/261.9 (47.7)	171/342.2 (50.0)	179/303.6 (59.0)	660/1262.4 (52.3)
Any AE leading to death	0/24.1	1/478.4 (0.2)	1/622.4 (0.2)	1/591.7 (0.2)	4/2350.4 (0.2)
Deaths#	0/24.1	1/476.5 (0.2)	1/618.1 (0.2)	1/590.1 (0.2)	4/2340.3 (0.2)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/24.1	1/476.5 (0.2)	1/618.1 (0.2)	1/590.1 (0.2)	4/2340.3 (0.2)
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/24.1	0/478.5	0/622.4	0/591.7	0/2350.2
COVID-19 infection related deaths	0/24.1	0/478.5	0/622.4	1/590.1 (0.2)	1/2348.6 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.

[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.

[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：ISS update Table 2.4__6.2.3

表 2.7.4-54. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，ALL TRT[subj]集団，日本人部分集団，更新）

	Induction = PBO [A]	Induction Dose < 45 mg QD [B]	
	PBO (N=56)	UPA 15-30 mg / PBO (N=3)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=30)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=19.7)	(PYs=8.5)	(PYs=78.6)
	Events (E/100 PYs)	Events (E/100 PYs)	Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	77 (391.5)	20 (234.7)	205 (260.9)
COVID-19 infection related AE	0	0	0
Any serious AE	5 (25.4)	8 (93.9)	6 (7.6)
Any AE leading to discontinuation of study drug	5 (25.4)	1 (11.7)	6 (7.6)
Any severe AE	7 (35.6)	1 (11.7)	1 (1.3)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	13 (66.1)	7 (82.2)	52 (66.2)
Any AE leading to death	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/19.7	0/8.5	0/78.6

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.

[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.

[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=16)	UPA 45 mg / PBO (N=41)	UPA 45 mg / 15 mg (N=49)	UPA 45 mg / 30 mg (N=54)	Any UPA (N=193)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=2.5) Events (E/100 PYs)	(PYs=82.5) Events (E/100 PYs)	(PYs=110.9) Events (E/100 PYs)	(PYs=100.9) Events (E/100 PYs)	(PYs=355.3) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	49 (1999.7)	330 (400.2)	293 (264.2)	389 (385.5)	1154 (324.8)
COVID-19 infection related AE	0	0	0	2 (2.0)	2 (0.6)
Any serious AE	4 (163.2)	11 (13.3)	9 (8.1)	13 (12.9)	45 (12.7)
Any AE leading to discontinuation of study drug	10 (408.1)	5 (6.1)	4 (3.6)	10 (9.9)	32 (9.0)
Any severe AE	5 (204.1)	10 (12.1)	8 (7.2)	9 (8.9)	27 (7.6)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	20 (816.2)	77 (93.4)	73 (65.8)	116 (115.0)	313 (88.1)
Any AE leading to death	0	0	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/2.5	0/82.5	0/110.9	0/100.9	0/355.3

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.

[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.

[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction = PBO [A] PBO (N=56)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg / PBO (N=3)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=30)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/19.7	0/8.5	0/78.6
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/19.7	0/8.5	0/78.6
COVID-19 infection related deaths	0/19.7	0/8.5	0/78.6

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=16)	UPA 45 mg / PBO (N=41)	UPA 45 mg / 15 mg (N=49)	UPA 45 mg / 30 mg (N=54)	Any UPA (N=193)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/2.5	0/82.5	0/110.9	0/100.9	0/355.3
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/2.5	0/82.5	0/110.9	0/100.9	0/355.3
COVID-19 infection related deaths	0/2.5	0/82.5	0/110.9	0/100.9	0/355.3

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received PBO as initial study drug induction. Note that some subjects in this cohort also appear in one of the other cohorts, if they took any dose of UPA. However, only events that occurred and associated exposure time while patient was receiving PBO are counted in this column.
[B] Includes all subjects who received UPA 15 or 30 mg and re-randomized to PBO or took UPA 30 mg or less during induction, or took only PBO during induction and received at least one dose of UPA 15-30 mg during LTE. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
[C] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：J-ISS update Table 2.4__4.1.1_J

表 2.7.4-55. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，ALL TRT[subj]集団［45 mg/15−30 mg 併合群］，日本人部分集団，更新）

	---- Induction Dose = 45 mg QD [A] ---- UPA 45 mg / 15 mg - 30 mg (N=103)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=211.8) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	682 (322.0)
COVID-19 infection related AE	2 (0.9)
Any serious AE	22 (10.4)
Any AE leading to discontinuation of study drug	14 (6.6)
Any severe AE	17 (8.0)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	189 (89.2)
Any AE leading to death	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/211.8

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	---- Induction Dose = 45 mg QD [A] ---- UPA 45 mg / 15 mg - 30 mg (N=103)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/211.8
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/211.8
COVID-19 infection related deaths	0/211.8

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events that occur within the SAP defined cohort treatment period or 30 days past the last dose of study drug for subjects who withdraw from study drug treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
UPA = Upadacitinib.
[A] Includes all subjects who received at least one dose of UPA 45 mg during any part of induction. Subjects are further categorized by primary dose received during maintenance (or LTE).
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：J-ISS update Table 2.4__6.2.1_J