表 2.7.4-56. 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，更新）

	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=30) n/PYs (n/100 PYs)
Any adverse event (AE)	30/9.9 (301.7)	2/0.5 (422.3)	30/8.4 (355.2)
COVID-19 infection related AE	0/19.7	0/8.5	0/78.6
Any serious AE	5/18.7 (26.8)	2/4.4 (45.2)	3/73.8 (4.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	5/19.6 (25.5)	1/8.5 (11.7)	6/78.0 (7.7)
Any severe AE	6/19.5 (30.8)	1/7.6 (13.1)	1/77.4 (1.3)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	8/18.8 (42.6)	2/0.5 (422.3)	19/40.1 (47.4)
Any AE leading to death	0/19.7	0/8.5	0/78.6
Deaths#	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
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.
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=193) n/PYs (n/100 PYs)
Any adverse event (AE)	14/1.7 (834.2)	37/14.0 (265.2)	49/11.7 (418.6)	53/10.7 (494.8)	178/49.2 (362.0)
COVID-19 infection related AE	0/2.5	0/82.5	0/110.9	2/100.0 (2.0)	2/354.4 (0.6)
Any serious AE	4/2.4 (167.7)	9/76.4 (11.8)	6/106.9 (5.6)	11/93.1 (11.8)	29/334.1 (8.7)
Any AE leading to discontinuation of study drug	8/2.4 (339.8)	5/82.4 (6.1)	3/109.4 (2.7)	9/99.9 (9.0)	28/353.6 (7.9)
Any severe AE	2/2.4 (82.1)	7/74.6 (9.4)	6/104.5 (5.7)	8/98.4 (8.1)	21/340.6 (6.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	9/2.0 (452.2)	20/49.7 (40.3)	31/50.3 (61.6)	42/36.0 (116.8)	118/168.5 (70.0)
Any AE leading to death	0/2.5	0/82.5	0/110.9	0/100.9	0/355.3
Deaths#	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
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.
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__6.2.4_J

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団の有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-15（SOC 及び PT 別）及び表 2.7.4.7-16（発現割合の高い順）に，100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　1.3.2 に示す。

PC IND 集団のいずれかの併合群で発現割合が 5%以上の有害事象は，ざ瘡（45 mg 併合群 5.6%［40/719 例］，プラセボ併合群 1.1%［4/378 例］，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.1%［37 例］，1.3%［5 例］）及び潰瘍性大腸炎（1.8%［13 例］，9.3%［35 例］）であった。いずれかの併合群で発現割合が 10%以上の有害事象はなかった。

いずれかの併合群で発現割合が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（45 mg 併合群 19.7%［142 例］，プラセボ併合群 16.9%［64 例］，以下同順），「胃腸障害」（13.9%［100 例］，18.3%［69 例］），「皮膚および皮下組織障害」（12.4%［89 例］，5.8%［22 例］），「臨床検査」（11.7%［84 例］，6.9%［26 例］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（5.8%［42 例］，10.8%［41 例］）であった。

PC IND 集団では，ウパダシチニブを投与された被験者で発現割合が最も高かった有害事象は，ざ瘡であった。関節症性乾癬及びアトピー性皮膚炎の両プログラムにおいて，ざ瘡の発現割合はプラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群の方が高かった。UC を対象とした臨床開発プログラムで報告されたざ瘡の発現割合は，関節症性乾癬の臨床試験と比較して高く，アトピー性皮膚炎の臨床試験と比較して低かった。UC を対象とした臨床開発プログラムで報告されたざ瘡は，関節症性乾癬及びアトピー性皮膚炎の臨床試験で認められた特徴と同様であると評価された。UC の臨床試験でウパダシチニブを投与された被験者で報告されたざ瘡では，重篤，高度又は投与中止に至った事象は認められなかった（表 2.7.4.7-33 並びに ISS Table 2.4　1.3.5 及び Table 2.4　1.3.8）。ざ瘡は，45 mg 併合群で発現した被験者の多くで，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断された（表 2.7.4.7-15 及び表 2.7.4.7-30）。

UC の合併症として知られている貧血の発現割合は，45 mg 併合群で 3.1%（22 例），プラセボ併合群で 4.2%（16 例）であった。

好中球数減少は，45 mg 併合群（2.8%［20 例］）でのみ認められた。

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発現割合を表 2.7.4.7-17（SOC 及び PT 別）及び表 2.7.4.7-18（発現割合の高い順）に，100 人年あたりの発現件数を J-ISS Table 2.4　1.3.2 J に示す。

PC IND 集団の日本人部分集団のいずれかの併合群で発現割合が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎（45 mg 併合群 9.4%［11/117 例］，プラセボ併合群 5.4%［3/56 例］，以下同順），ざ瘡

（6.8%［8 例］，0%），好中球減少症及び好中球数減少（各 6.0%［7 例］，0%），貧血（2.6%［3 例］，7.1%［4 例］）並びに潰瘍性大腸炎（1.7%［2 例］，12.5%［7 例］）であった。

いずれかの併合群で発現割合が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（45 mg 併合群 23.9%［28 例］，プラセボ併合群 8.9%［5 例］，以下同順），「皮膚および皮下組織障害」（15.4%［18 例］，10.7%［6 例］），「胃腸障害」（14.5%［17 例］，19.6%［11 例］），「臨床検査」（14.5%［17 例］，5.4%［3 例］）及び「血液およびリンパ系障害」（12.0%［14 例］，7.1%［4 例］）であった。

2.7.4.2.1.2.2 導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団の有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-19 に，100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　2.3.2 に示す。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）で発現割合が 5%以上の有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（10.2%［13/127 例］），貧血（9.4%［12 例］），発熱（7.9%［10 例］），ざ瘡（6.3%［8 例］），並びに潰瘍性大腸炎，上咽頭炎及び頭痛（各 5.5%［7 例］）であった。

発現割合が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（26.0%［33 例］），「胃腸障害」（18.1%［23 例］），「臨床検査」（17.3%［22 例］），「皮膚および皮下組織障害」（15.0%［19 例］），「血液およびリンパ系障害」（12.6%［16 例］）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（11.8%［15 例］）であった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）で導入療法期終了時まで又は延長治療期終了時までのいずれかで 20.0 件/100 人年以上であった有害事象は，貧血（導入療法期終了時まで 50.0 件/100 人年，延長治療期終了時まで 38.4 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（40.0 件/100 人年，40.9 件/100 人年），ざ瘡（35.0 件/100 人年，20.5 件/100 人年），発熱（30.0 件/100 人年，25.6 件/100 人年），上咽頭炎（25.0 件/100 人年 17.9 件/100 人年）及び頭痛（20.0 件/100 人年，23.0 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発現割合を表 2.7.4.7-20 に，100 人年あたりの発現件数を J-ISS Table 2.4　2.3.2 J に示す。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団で 2 例以上に発現した有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，好中球数減少及びざ瘡（各 21.4%［3/14 例］）並びに高血圧（14.3%［2 例］）であった。

2 例以上に発現した SOC 別の有害事象は，「臨床検査」（35.7%［5 例］），「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」（各 28.6%［4 例］），「血管障害」（21.4%［3 例］），並びに「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 14.3%［2 例］）であった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団で導入療法期終了時まで又は延長治療期終了時までのいずれかで 50.0 件/100 人年以上であった有害事象は，好中球数減少（導入療法期終了時まで 140.5 件/100 人年，延長治療期終了時まで 92.9 件/100 人年，以下同順），ざ瘡（140.5 件/100 人年，69.7 件/100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（46.8 件/100 人年，69.7 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.2.3 改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-21（SOC 及び PT 別）及び表 2.7.4.7-22（発現割合の高い順）に，100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-23 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で発現割合が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 8.8%［22/250 例］，30 mg 併合群 10.4%［26/251 例］，プラセボ併合群 8.2%［20/245 例］，以下同順），潰瘍性大腸炎（11.6%［29 例］，7.6%［19 例］，29.8%［73 例］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.6%［14 例］，7.6%［19 例］，2.0%［5 例］）及び関節痛（5.2%［13 例］，2.8%［7 例］，9.8%［24 例］）であった。いずれかの併合群で発現割合が 10%以上の有害事象は，上咽頭炎及び潰瘍性大腸炎であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で発現割合が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 37.6%［94/250 例］，30 mg 併合群 38.2%［96/251 例］，プラセボ併合群 35.9%［88/245 例］，以下同順），「胃腸障害」（23.6%［59 例］，21.9%［55 例］，44.1%［108 例］），「臨床検査」（16.4%［41 例］，20.7%［52 例］，6.5%［16 例］），「皮膚および皮下組織障害」（14.0%［35 例］，19.1%［48 例］，19.2%［47 例］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（14.0%［35 例］，10.8%［27 例］，19.6%［48 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で 10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 17.0 件/100 人年，30 mg 併合群 18.6 件/100 人年，プラセボ併合群 16.4 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.7 件/100 人年，11.1 件/100 人年，3.9 件/100 人年），潰瘍性大腸炎（19.2 件/100 人年，9.6 件/100 人年，62.5 件/100 人年），関節痛（7.1 件/100 人年，4.0 件/100 人年，18.7 件/100 人年）及び貧血（4.9 件/100 人年，3.0 件/100 人年，10.1 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で 25.0 件/100 人年以上であった SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 86.1 件/100 人年，30 mg 併合群 85.0 件/100 人年，プラセボ併合群 95.2 件/100 人年，以下同順），「臨床検査」（53.2 件/100 人年，50.8 件/100 人年，22.6 件/100 人年），「胃腸障害」（46.6 件/100 人年，41.3 件/100 人年，114.8 件/100 人年），「皮膚および皮下組織障害」（23.0 件/100 人年，30.7 件/100 人年，57.0 件/100 人年）及び「筋骨格系および結合組織障害」（22.5 件/100 人年，16.6 件/100 人年，58.6 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 のいずれかの併合群で発現割合が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 9.8%［28/285 例］，30 mg 併合群 10.7%［31/291 例］，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.3%［18 例］，9.6%［28 例］），潰瘍性大腸炎（14.0%［40 例］，8.6%［25 例］），帯状疱疹（5.6%［16 例］，5.5%［16 例］），COVID-19（3.2%［9 例］，5.2%［15 例］）及び関節痛（8.1%［23 例］，3.8%［11 例］）であった。いずれかの併合群で発現割合が 10%以上の有害事象は，上咽頭炎及び潰瘍性大腸炎であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 のいずれかの併合群で発現割合が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 42.1%［120 例］，30 mg 併合群 44.0%［128 例］，以下同順），「胃腸障害」（28.4%［81 例］，24.7%［72 例］），「臨床検査」（17.9%［51 例］，23.0%［67 例］），「皮膚および皮下組織障害」（15.8%［45 例］，20.3%［59 例］），「筋骨格系および結合組織障害」（20.0%［57 例］，13.1%［38 例］）及び「神経系障害」（8.8%［25 例］，10.3%［30 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 のいずれかの併合群で 10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 12.3 件/100 人年，30 mg 併合群 14.5 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.6 件/100 人年，10.9 件/100 人年）及び潰瘍性大腸炎（17.7 件/100 人年，9.2 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 のいずれかの併合群で 25.0 件/100 人年以上であった SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 72.3 件/100 人年，30 mg 併合群 79.0 件/100 人年，以下同順），「臨床検査」（43.2 件/100 人年，50.3 件/100 人年），「胃腸障害」（43.5 件/100 人年，36.2 件/100 人年）及び「皮膚および皮下組織障害」（19.3 件/100 人年，26.0 件/100 人年）であった。

ざ瘡の 100 人年あたりの発現件数は，Cohort 1 の 15 mg 併合群で 4.9 件/100 人年，30 mg 併合群で 4.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 6.2 件/100 人年，Cohort 1 及び 3 の 15 mg 併合群で 3.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.9 件/100 人年であった。ウパダシチニブを投与された被験者で報告されたざ瘡では，重篤，高度又は投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4　3.3.7，Table 2.4　3.3.9 及び Table 2.4　3.3.13）。

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発現割合を表 2.7.4.7-24（SOC 及び PT 別）及び表 2.7.4.7-25（発現割合の高い順）に，100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-26 に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で発現割合が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 17.8%［8/45 例］，30 mg 併合群 24.4%［11/45 例］，プラセボ併合群 12.2%［5/41 例］，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.1%［5 例］，13.3%［6 例］，2.4%［1 例］），口腔ヘルペス（4.4%［2 例］，8.9%［4 例］，0%），好中球数減少（2.2%［1 例］，8.9%［4 例］，2.4%［1 例］），好中球減少症（0%，8.9%［4 例］，

2.4%［1 例］），蕁麻疹（0%，8.9%［4 例］，0%），帯状疱疹（8.9%［4 例］，6.7%［3 例］，0%），毛包炎（2.2%［1 例］，6.7%［3 例］，2.4%［1 例］），便秘，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び発熱（各 2.2%［1 例］，6.7%［3 例］，0%），ざ瘡（4.4%［2 例］，4.4%［2 例］，7.3%［3 例］），不眠症（0%，4.4%［2 例］，7.3%［3 例］），上気道感染（6.7%［3 例］，2.2%［1 例］，0%），関節痛（4.4%［2 例］，2.2%［1 例］，9.8%［4 例］），背部痛（6.7%［3 例］，0%，7.3%［3 例］），脂質異常症及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 6.7%［3 例］，0%，0%），潰瘍性大腸炎（2.2%［1 例］，0%，31.7%［13 例］），脂漏性皮膚炎（2.2%［1 例］，0%，9.8%［4 例］）並びに鉄欠乏性貧血（0%，0%，7.3%［3 例］）であった。いずれかの併合群で発現割合が 10%以上の有害事象は，上咽頭炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び潰瘍性大腸炎であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で発現割合が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 46.7%［21/45 例］，30 mg 併合群 53.3%［24/45 例］，プラセボ併合群 34.1%［14/41 例］，以下同順），「臨床検査」（26.7%［12 例］，33.3%［15 例］，9.8%［4 例］），「皮膚および皮下組織障害」（17.8%［8 例］，24.4%［11 例］，29.3%［12 例］），「胃腸障害」（15.6%［7 例］，15.6%［7 例］，51.2%［21 例］），「血液およびリンパ系障害」（2.2%［1 例］，15.6%［7 例］，17.1%［7 例］），「神経系障害」（4.4%［2 例］，11.1%［5 例］，4.9%［2 例］），「一般・全身障害および投与部位の状態」（2.2%［1 例］，11.1%［5 例］，2.4%［1 例］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（15.6%［7 例］，6.7%［3 例］，22.0%［9 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で 10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 37.0 件/100 人年，30 mg 併合群 37.8 件/100 人年，プラセボ併合群 22.9 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（13.2 件/100 人年，21.6 件/100 人年，4.6 件/100 人年），好中球数減少（2.6 件/100 人年，18.9 件/100 人年，9.1 件/100 人年），口腔ヘルペス（10.6 件/100 人年，10.8 件/100 人年，0 件/100 人年），口内炎（0 件/100 人年，10.8 件/100 人年，9.1 件/100 人年），好中球減少症（0 件/100 人年，10.8 件/100 人年，4.6 件/100 人年），斑状丘疹状皮疹及び蕁麻疹（各 0 件/100 人年，10.8 件/100 人年，0 件/100 人年），帯状疱疹（10.6 件/100 人年，8.1 件/100 人年，0 件/100 人年），ざ瘡（5.3 件/100 人年，8.1 件/100 人年，13.7 件/100 人年），貧血（2.6 件/100 人年，5.4 件/100 人年，13.7 件/100 人年），不眠症（0 件/100 人年，5.4 件/100 人年，13.7 件/100 人年），関節痛（5.3 件/100 人年，2.7 件/100 人年，18.3 件/100 人年），背部痛（7.9 件/100 人年，0 件/100 人年，13.7 件/100 人年），潰瘍性大腸炎（2.6 件/100 人年，0 件/100 人年，59.4 件/100 人年），脂漏性皮膚炎（2.6 件/100 人年，0 件/100 人年，18.3 件/100 人年）並びに鉄欠乏性貧血（0 件/100 人年，0 件/100 人年，13.7 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で 25.0 件/100 人年以上であった SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 103.2 件/100 人年，30 mg 併合群 94.4 件/100 人年，プラセボ併合群 73.1 件/100 人年，以下同順），「臨床検査」（52.9 件/100 人年，70.1 件/100 人年，32.0 件/100 人年），「皮膚および皮下組織障害」（26.5 件/100 人

年，45.8 件/100 人年，64.0 件/100 人年），「胃腸障害」（23.8 件/100 人年，24.3 件/100 人年，132.6 件/100 人年），「血液およびリンパ系障害」（2.6 件/100 人年，18.9 件/100 人年，45.7 件/100 人年）及び「筋骨格系および結合組織障害」（21.2 件/100 人年，8.1 件/100 人年，64.0 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 のいずれかの併合群で発現割合が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 19.6%［9/46 例］，30 mg 併合群 22.2%［12/54 例］，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（10.9%［5 例］，14.8%［8 例］），帯状疱疹（10.9%［5 例］，11.1%［6 例］），好中球減少症（0%，11.1%［6 例］），好中球数減少及び口腔ヘルペス（各 4.3%［2 例］，9.3%［5 例］），湿疹（6.5%［3 例］，7.4%［4 例］），便秘（2.2%［1 例］，7.4%［4 例］），蕁麻疹（0%，7.4%［4 例］），頭痛（4.3%［2 例］，5.6%［3 例］），毛包炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，口腔咽頭痛及び発熱（各 2.2%［1 例］，5.6%［3 例］），高血圧及びリンパ球数減少（各 0%，5.6%［3 例］），関節痛（8.7%［4 例］，1.9%［1 例］），白血球数減少及び上気道感染（各 6.5%［3 例］，1.9%［1 例］），背部痛（8.7%［4 例］，0%），並びに脂質異常症，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高比重リポ蛋白増加（各 6.5%［3 例］，0%）であった。いずれかの併合群で発現割合が 10%以上の有害事象は，上咽頭炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，帯状疱疹及び好中球減少症であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 のいずれかの併合群で発現割合が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 47.8%［22/46 例］，30 mg 併合群 55.6%［30/54 例］，以下同順），「臨床検査」（28.3%［13 例］，35.2%［19 例］），「皮膚および皮下組織障害」（19.6%［9 例］，27.8%［15 例］），「胃腸障害」（19.6%［9 例］，20.4%［11 例］），「血液およびリンパ系障害」（6.5%［3 例］，16.7%［9 例］），「神経系障害」（6.5%［3 例］，11.1%［6 例］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（23.9%［11 例］，9.3%［5 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 のいずれかの併合群で 10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 26.3 件/100 人年，30 mg 併合群 27.1 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.5 件/100 人年，18.6 件/100 人年），口腔ヘルペス（6.6 件/100 人年，13.5 件/100 人年），好中球数減少（3.3 件/100 人年，13.5 件/100 人年），帯状疱疹（8.2 件/100 人年，10.2 件/100 人年）及び好中球減少症（0 件/100 人年，10.2 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 のいずれかの併合群で 25.0 件/100 人年以上であった SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 72.4 件/100 人年，30 mg 併合群 84.7 件/100 人年，以下同順），「臨床検査」（47.7 件/100 人年，52.5 件/100 人年）及び「皮膚および皮下組織障害」（19.7 件/100 人年，35.6 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.2.4 全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の有害事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-27 に，ALL TRT[dose]集団の有害事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-28 に示す。

ALL TRT[subj]集団の 45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，上咽頭炎（45 mg/15 mg 併合群 12.9 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 15.6 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（9.9 件/100 人年，14.2 件/100 人年）及び潰瘍性大腸炎（16.3 件/100 人年，10.8 件/100 人年）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有害事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-29 に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の 45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，上咽頭炎（45 mg/15 mg 併合群 26.3 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 33.3 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（14.4 件/100 人年，18.6 件/100 人年），好中球数減少（6.0 件/100 人年，17.3 件/100 人年），ざ瘡（8.4 件/100 人年，14.6 件/100 人年），口腔ヘルペス（7.2 件/100 人年，13.3 件/100 人年），好中球減少症（3.6 件/100 人年，12.0 件/100 人年）及び口内炎（1.2 件/100 人年，12.0 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.2.5 改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団

RESP MAIN 集団の有害事象の発現割合（更新）を表 2.7.4.7-94（SOC 及び PT 別）及び表 2.7.4.7-95（発現割合の高い順）に，100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-96 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で発現割合が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 9.2%［23/250 例］，30 mg 併合群 10.4%［26/251 例］，プラセボ併合群 8.2%［20/245 例］，以下同順），潰瘍性大腸炎（12.4%［31 例］，8.0%［20 例］，30.2%［74 例］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.0%［15 例］，7.6%［19 例］，2.0%［5 例］），発熱（3.2%［8 例］，6.0%［15 例］，2.9%［7 例］），帯状疱疹（4.4%［11 例］，5.6%［14 例］，0%）及び関節痛（5.2%［13 例］，2.8%［7 例］，10.2%［25 例］）であった。いずれかの併合群で発現割合が 10%以上の有害事象は，上咽頭炎，潰瘍性大腸炎及び関節痛であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で発現割合が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 39.2%［98/250 例］，30 mg 併合群 41.8%［105/251 例］，プラセボ併合群 37.6%［92/245 例］，以下同順），「胃腸障害」（24.8%［62 例］，23.1%［58 例］，44.9%［110 例］），「臨床検査」（16.8%［42 例］，21.1%［53 例］，

6.5%［16 例］），「皮膚および皮下組織障害」（15.2%［38 例］，20.3%［51 例］，20.0%［49 例］），「一般・全身障害および投与部位の状態」（6.4%［16 例］，11.2%［28 例］，9.0%［22 例］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（14.4%［36 例］，10.8%［27 例］，20.8%［51 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で 10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 16.0 件/100 人年，30 mg 併合群 17.4 件/100 人年，プラセボ併合群 15.6 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.0 件/100 人年，10.1 件/100 人年，3.7 件/100 人年），潰瘍性大腸炎（18.6 件/100 人年，9.6 件/100 人年，60.0 件/100 人年）及び関節痛（6.5 件/100 人年，3.7 件/100 人年，18.5 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で 25.0 件/100 人年以上であった SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 81.2 件/100 人年，30 mg 併合群 83.8 件/100 人年，プラセボ併合群 93.4 件/100 人年，以下同順），「臨床検査」（51.1 件/100 人年，47.6 件/100 人年，21.5 件/100 人年），「胃腸障害」（45.1 件/100 人年，40.7 件/100 人年，112.6 件/100 人年），「皮膚および皮下組織障害」（22.6 件/100 人年，29.7 件/100 人年，55.6 件/100 人年）及び「筋骨格系および結合組織障害」（21.1 件/100 人年，16.0 件/100 人年，57.8 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 のいずれかの併合群で発現割合が 5%以上の有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 mg 併合群 6.7%［19/285 例］，30 mg 併合群 11.7%［34/291 例］，以下同順），上咽頭炎（10.9%［31 例］，11.0%［32 例］），潰瘍性大腸炎（15.1%［43 例］，10.7%［31 例］），COVID-19（5.6%［16 例］，9.3%［27 例］），帯状疱疹（7.0%［20 例］，8.6%［25 例］），発熱（5.3%［15 例］，7.6%［22 例］），頭痛（6.0%［17 例］，6.5%［19 例］），発疹（4.6%［13 例］，5.2%［15 例］），関節痛（9.1%［26 例］，4.8%［14 例］）及び貧血（5.3%［15 例］，3.8%［11 例］）であった。いずれかの併合群で発現割合が 10%以上の有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，上咽頭炎及び潰瘍性大腸炎であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 のいずれかの併合群で発現割合が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 48.1%［137 例］，30 mg 併合群 52.6%［153 例］，以下同順），「胃腸障害」（32.3%［92 例］，32.3%［94 例］），「臨床検査」（20.4%［58 例］，25.8%［75 例］），「皮膚および皮下組織障害」（19.6%［56 例］，23.4%［68 例］），「一般・全身障害および投与部位の状態」（12.6%［36 例］，16.5%［48 例］），「筋骨格系および結合組織障害」（23.5%［67 例］，15.8%［46 例］），「神経系障害」（10.2%［29 例］，14.1%［41 例］）及び「血液およびリンパ系障害」（10.2%［29 例］，8.9%［26 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 のいずれかの併合群で 10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 10.6 件/100 人年，30 mg 併合群 11.3 件/100 人年，以下同順）及び潰瘍性大腸炎（15.7 件/100 人年，8.5 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 のいずれかの併合群で 25.0 件/100 人年以上であった SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 64.5 件/100 人年，30 mg 併合群 72.9 件/100 人年，以下同順），「臨床検査」（37.2 件/100 人年，43.3 件/100 人年）及び「胃腸障害」（39.6 件/100 人年，34.3 件/100 人年）であった。

ざ瘡の 100 人年あたりの発現件数は，Cohort 1 の 15 mg 併合群で 3.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 4.6 件/100 人年，プラセボ併合群で 5.9 件/100 人年，Cohort 1 及び 3 の 15 mg 併合群で 2.7 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.8 件/100 人年であった。ウパダシチニブを投与された被験者で報告されたざ瘡では，重篤，高度又は投与中止に至った事象は認められなかった（ISS update Table 2.4　3.3.7，Table 2.4　3.3.9 及び Table 2.4　3.3.13）。

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発現割合（更新）を表 2.7.4.7-97（SOC 及び PT 別）及び表 2.7.4.7-98（発現割合の高い順）に，100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-99 に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で発現割合が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 17.8%［8/45 例］，30 mg 併合群 24.4%［11/45 例］，プラセボ併合群 12.2%［5/41 例］，以下同順），発熱（4.4%［2 例］，15.6%［7 例］，2.4%［1 例］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.1%［5 例］，13.3%［6 例］，2.4%［1 例］），帯状疱疹（8.9%［4 例］，11.1%［5 例］，0%），口腔ヘルペス（4.4%［2 例］，8.9%［4 例］，0%），好中球数減少（2.2%［1 例］，8.9%［4 例］，2.4%［1 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.2%［1 例］，8.9%［4 例］，0%），好中球減少症（0%，8.9%［4 例］，2.4%［1 例］），蕁麻疹（0%，8.9%［4 例］，0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.4%［2 例］，6.7%［3 例］，0%），ざ瘡（2.2%［1 例］，6.7%［3 例］，7.3%［3 例］），毛包炎（2.2%［1 例］，6.7%［3 例］，2.4%［1 例］），便秘（2.2%［1 例］，6.7%［3 例］，0%），不眠症（0%，4.4%［2 例］，7.3%［3 例］），上気道感染（6.7%［3 例］，2.2%［1 例］，0%），関節痛及び脂漏性皮膚炎（各 4.4%［2 例］，2.2%［1 例］，9.8%［4 例］），背部痛（6.7%［3 例］，0%，7.3%［3 例］），脂質異常症及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 6.7%［3 例］，0%，0%），潰瘍性大腸炎（2.2%［1 例］，0%，31.7%［13 例］），並びに鉄欠乏性貧血（0%，0%，7.3%［3 例］）であった。いずれかの併合群で発現割合が 10%以上の有害事象は，上咽頭炎，発熱，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，帯状疱疹及び潰瘍性大腸炎であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で発現割合が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 48.9%［22/45 例］，30 mg 併合群 57.8%［26/45 例］，プラセボ併合群 39.0%［16/41 例］，以下同順），「臨床検査」（26.7%［12 例］，35.6%［16 例］，9.8%［4 例］），「皮膚および皮下組織障害」（22.2%［10 例］，28.9%［13 例］，31.7%［13 例］），「一般・全身障害および投与部位の状態」

（4.4%［2 例］，20.0%［9 例］，7.3%［3 例］），「胃腸障害」（17.8%［8 例］，15.6%［7 例］，51.2%［21 例］），「血液およびリンパ系障害」（2.2%［1 例］，15.6%［7 例］，17.1%［7 例］），「神経系障害」（4.4%［2 例］，11.1%［5 例］，4.9%［2 例］），及び「筋骨格系および結合組織障害」（15.6%［7 例］，6.7%［3 例］，22.0%［9 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で 10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 33.9 件/100 人年，30 mg 併合群 37.2 件/100 人年，プラセボ併合群 21.5 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（12.1 件/100 人年，19.8 件/100 人年，4.3 件/100 人年），好中球数減少（2.4 件/100 人年，19.8 件/100 人年，8.6 件/100 人年），発熱（4.8 件/100 人年，17.4 件/100 人年，4.3 件/100 人年），帯状疱疹（9.7 件/100 人年，12.4 件/100 人年，0 件/100 人年），ざ瘡（2.4 件/100 人年，9.9 件/100 人年，12.9 件/100 人年），貧血（2.4 件/100 人年，5.0 件/100 人年，12.9 件/100 人年），不眠症（0 件/100 人年，5.0 件/100 人年，12.9 件/100 人年），関節痛及び脂漏性皮膚炎（各 4.8 件/100 人年，2.5 件/100 人年，17.2 件/100 人年），背部痛（7.3 件/100 人年，0 件/100 人年，12.9 件/100 人年），潰瘍性大腸炎（2.4 件/100 人年，0 件/100 人年，56.0 件/100 人年）並びに鉄欠乏性貧血（0 件/100 人年，0 件/100 人年，12.9 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 のいずれかの併合群で 25.0 件/100 人年以上であった SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 96.9 件/100 人年，30 mg 併合群 99.2 件/100 人年，プラセボ併合群 77.5 件/100 人年，以下同順），「臨床検査」（48.4 件/100 人年，71.9 件/100 人年，30.2 件/100 人年），「皮膚および皮下組織障害」（29.1 件/100 人年，47.1 件/100 人年，64.6 件/100 人年），「一般・全身障害および投与部位の状態」（4.8 件/100 人年，32.2 件/100 人年，17.2 件/100 人年），「胃腸障害」（24.2 件/100 人年，24.8 件/100 人年，129.2 件/100 人年），「血液およびリンパ系障害」（2.4 件/100 人年，17.4 件/100 人年，43.1 件/100 人年）及び「筋骨格系および結合組織障害」（19.4 件/100 人年，7.4 件/100 人年，60.3 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 のいずれかの併合群で発現割合が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 21.7%［10/46 例］，30 mg 併合群 24.1%［13/54 例］，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（10.9%［5 例］，18.5%［10 例］），帯状疱疹（10.9%［5 例］，16.7%［9 例］），発熱（8.7%［4 例］，14.8%［8 例］），好中球数減少（6.5%［3 例］，11.1%［6 例］），好中球減少症（0%，11.1%［6 例］），頭痛及び口腔ヘルペス（各 4.3%［2 例］，9.3%［5 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び便秘（各 2.2%［1 例］，9.3%［5 例］），湿疹及び注射部位疼痛（各 6.5%［3 例］，7.4%［4 例］），ざ瘡及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 4.3%［2 例］，7.4%［4 例］），リンパ球数減少及び蕁麻疹（各 0%，7.4%［4 例］），白血球数減少（8.7%［4 例］，5.6%［3 例］），毛包炎及び口腔咽頭痛（各 2.2%［1 例］，5.6%［3 例］），不眠症，皮脂欠乏性湿疹及び高血圧（各 0%，5.6%［3 例］），関節痛（10.9%［5 例］，1.9%［1 例］），上気道感染（6.5%［3 例］，1.9%［1 例］），背部痛（8.7%［4 例］，0%），並びに脂質異常症，γ-グルタ

ミルトランスフェラーゼ増加及び高比重リポ蛋白増加（各 6.5%［3 例］，0%）であった。いずれかの併合群で発現割合が 10%以上の有害事象は，上咽頭炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，帯状疱疹，発熱，好中球数減少，好中球減少症及び関節痛であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 のいずれかの併合群で発現割合が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 52.2%［24/46 例］，30 mg 併合群 66.7%［36/54 例］，以下同順），「臨床検査」（30.4%［14 例］，42.6%［23 例］），「皮膚および皮下組織障害」（30.4%［14 例］，35.2%［19 例］），「胃腸障害」（30.4%［14 例］，24.1%［13 例］），「一般・全身障害および投与部位の状態」（15.2%［7 例］，22.2%［12 例］），「神経系障害」（6.5%［3 例］，18.5%［10 例］），「血液およびリンパ系障害」（6.5%［3 例］，16.7%［9 例］），「筋骨格系および結合組織障害」（26.1%［12 例］，13.0%［7 例］），「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（8.7%［4 例］，11.1%［6 例］），「代謝および栄養障害」（13.0%［6 例］，7.4%［4 例］）及び「傷害、中毒および処置合併症」（13.0%［6 例］，3.7%［2 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 のいずれかの併合群で 10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，上咽頭炎（15 mg 併合群 20.7 件/100 人年，30 mg 併合群 21.7 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.5 件/100 人年，15.7 件/100 人年），好中球数減少（3.7 件/100 人年，14.5 件/100 人年），口腔ヘルペス（4.9 件/100 人年，13.3 件/100 人年），発熱（4.9 件/100 人年，12.1 件/100 人年）及び帯状疱疹（6.1 件/100 人年，10.9 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 のいずれかの併合群で 25.0 件/100 人年以上であった SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（15 mg 併合群 61.0 件/100 人年，30 mg 併合群 84.4 件/100 人年，以下同順），「臨床検査」（37.8 件/100 人年，55.5 件/100 人年），「皮膚および皮下組織障害」（20.7 件/100 人年，35.0 件/100 人年）及び「胃腸障害」（29.3 件/100 人年，26.5 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.2.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団

ALL TRT[subj]集団の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-100 に，ALL TRT[dose]集団の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-101 に示す。

ALL TRT[subj]集団の 45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，上咽頭炎（45 mg/15 mg 併合群 10.8 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 12.5 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（9.0 件/100 人年，12.2 件/100 人年）及び潰瘍性大腸炎（14.6 件/100 人年，10.8 件/100 人年）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有害事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-102 に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の 45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，上咽頭炎（45 mg/15 mg 併合群 20.7 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 26.8 件/100 人年，以下同順），好中球数減少（5.4 件/100 人年，16.8 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.7 件/100 人年，15.9 件/100 人年），ざ瘡及び口腔ヘルペス（各 5.4 件/100 人年，12.9 件/100 人年）並びに発熱（4.5 件/100 人年，12.9 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.3 治験薬と関連ありの有害事象

2.7.4.2.1.3.1 導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-30 に示す。

PC IND 集団では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，45 mg 併合群で 26.3%（189/719 例），プラセボ併合群で 17.2%（65/378 例）であった。いずれかの併合群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（45 mg 併合群 3.6%［26 例］，プラセボ併合群 0.3%［1 例］，以下同順），ざ瘡（3.2%［23 例］，0.5%［2 例］），好中球数減少（2.8%［20 例］，0%），頭痛（1.5%［11 例］，2.1%［8 例］）及び潰瘍性大腸炎（0.4%［3 例］，3.2%［12 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治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を J-ISS Table 2.4　1.3.7 J に示す。

PC IND 集団の日本人部分集団では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，45 mg 併合群で 32.5%（38/117 例），プラセボ併合群で 10.7%（6/56 例）であった。いずれかの併合群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連ありの有害事象は，好中球減少症及び好中球数減少（45 mg 併合群各 6.0%［7 例］，プラセボ併合群各 0%，以下同順），ざ瘡（4.3%［5 例］，0%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び白血球数減少（各 2.6%［3 例］，0%）並びに潰瘍性大腸炎（0%，7.1%［4 例］）であった。

2.7.4.2.1.3.2 導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を ISS Table 2.4　2.3.8 に，100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　2.3.9 に示す。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は 29.9%（38/127 例）であった。発現割合が 2%以上の治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.9%［10 例］），ざ瘡（3.9%［5 例］），並びに帯状疱疹及び好中球数減少（各 3.1%［4 例］）であった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 225.0 件/100 人年，延長治療期終了時までで 235.2 件/100 人年であった。導入療法期終了時まで又は延長治療期終了時までのいずれかで 10.0 件/100 人年以上であった治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（導入療法期終了時まで 30.0 件/100 人年，延長治療期終了時まで 33.2 件/100 人年，以下同順），ざ瘡（25.0 件/100 人年，12.8 件/100 人年），好中球数減少（15.0 件/100 人年，12.8 件/100 人年），胸部不快感及び発熱（各 10.0 件/100 人年，5.1 件/100 人年），帯状疱疹（5.0 件/100 人年，12.8 件/100 人年）並びに肝酵素上昇（5.0 件/100 人年，10.2 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治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を J-ISS Table 2.4　2.3.8 J に示す。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は 35.7%（5/14 例）であった。2 例以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，好中球数減少（21.4%［3 例］）及びざ瘡（14.3%［2 例］）であった。

2.7.4.2.1.3.3　改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-31 に，100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　3.3.11 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 32.8%（82/250 例），30 mg 併合群で 36.7%（92/251 例），プラセボ併合群で 33.9%（83/245 例）であった。いずれかの併合群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 mg 併合群 3.6%［9 例］，30 mg 併合群 4.8%［12 例］，プラセボ併合群 1.6%［4 例］，以下同順），帯状疱疹（3.2%［8 例］，3.6%［9 例］，0%），発疹（1.6%［4 例］，3.6%［9 例］，1.2%［3 例］），好中球数減少（1.6%［4 例］，2.8%［7 例］，0.8%［2 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.4%［6 例］，2.0%［5 例］，0.4%［1 例］），白血球数減少（1.6%［4 例］，2.0%［5 例］，0.4%［1 例］），好中球減少症（0.8%［2 例］，2.0%［5 例］，1.2%［3 例］），上咽頭炎（3.6%［9 例］，1.6%［4 例］，2.0%［5 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.8%［7 例］，1.2%［3 例］，0.8%［2 例］），潰瘍性大腸炎（2.0%［5 例］，1.2%［3 例］，9.4%［23 例］），貧血（0.4%

［1 例］，1.2%［3 例］，2.4%［6 例］）及び頭痛（0.4%［1 例］，0.4%［1 例］，2.4%［6 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 93.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 110.2 件/100 人年，プラセボ併合群で 148.3 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 3.0 件/100 人年以上であった治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 mg 併合群 4.9 件/100 人年，30 mg 併合群 7.0 件/100 人年，プラセボ併合群 3.1 件/100 人年，以下同順），好中球数減少（2.2 件/100 人年，5.0 件/100 人年，2.3 件/100 人年），帯状疱疹（4.4 件/100 人年，4.5 件/100 人年，0 件/100 人年），発疹（2.2 件/100 人年，4.5 件/100 人年，2.3 件/100 人年），上咽頭炎（8.2 件/100 人年，3.5 件/100 人年，4.7 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.3 件/100 人年，2.5 件/100 人年，0.8 件/100 人年），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.8 件/100 人年，1.5 件/100 人年，1.6 件/100 人年），潰瘍性大腸炎（2.7 件/100 人年，1.5 件/100 人年，20.3 件/100 人年），貧血（0.5 件/100 人年，1.5 件/100 人年，6.2 件/100 人年），上気道感染（0.5 件/100 人年，1.5 件/100 人年，3.1 件/100 人年），頭痛（0.5 件/100 人年，0.5 件/100 人年，4.7 件/100 人年）及びそう痒症（0.5 件/100 人年，0.5 件/100 人年，3.1 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 37.9%（108/285 例），30 mg 併合群で 38.5%（112/291 例）であった。いずれかの併合群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 mg 併合群 4.9%［14 例］，30 mg 併合群 6.2%［18 例］，以下同順），帯状疱疹（4.9%［14 例］，4.8%［14 例］），発疹（2.1%［6 例］，3.8%［11 例］），好中球数減少（2.5%［7 例］，2.7%［8 例］），好中球減少症（0.7%［2 例］，2.4%［7 例］），上咽頭炎（3.2%［9 例］，2.1%［6 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.1%［6 例］，2.1%［6 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.5%［7 例］，1.7%［5 例］），白血球数減少（2.1%［6 例］，1.7%［5 例］），リンパ球数減少（2.1%［6 例］，1.4%［4 例］）及び潰瘍性大腸炎（3.5%［10 例］，1.0%［3 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 85.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 101.7 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 3.0 件/100 人年以上であった治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 mg 併合群 5.0 件/100 人年，30 mg 併合群 6.9 件/100 人年，以下同順），帯状疱疹（4.4 件/100 人年，4.6 件/100 人年），発疹（1.9 件/100 人年，3.9 件/100 人年），好中球数減少（2.2 件/100 人年，3.6 件/100 人年），上咽頭炎（4.7 件/100 人年，3.0 件/100 人年）及び潰瘍性大腸炎（3.8 件/100 人年，1.3 件/100 人年）であった。

<u>日本人部分集団</u>

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を J-ISS Table 2.4　3.3.10_J に，100 人年あたりの発現件数を J-ISS Table 2.4　3.3.11_J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 33.3%（15/45 例），30 mg 併合群で 48.9%（22/45 例），プラセボ併合群で 29.3%（12/41 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 mg 併合群 4.4%［2 例］，30 mg 併合群 11.1%［5 例］，プラセボ併合群 2.4%［1 例］，以下同順），好中球数減少（2.2%［1 例］，8.9%［4 例］，2.4%［1 例］），帯状疱疹（8.9%［4 例］，6.7%［3 例］，0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.2%［1 例］，6.7%［3 例］，0%），好中球減少症（0%，6.7%［3 例］，2.4%［1 例］），貧血（2.2%［1 例］，4.4%［2 例］，2.4%［1 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.2%［1 例］，4.4%［2 例］，0%），リンパ球数減少（0%，4.4%［2 例］，0%），白血球数減少（4.4%［2 例］，2.2%［1 例］，0%），上咽頭炎（6.7%［3 例］，0%，0%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高比重リポ蛋白増加（各 4.4%［2 例］，0%，0%）並びに潰瘍性大腸炎（0%，0%，7.3%［3 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 79.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 134.8 件/100 人年，プラセボ併合群で 118.9 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 mg 併合群 5.3 件/100 人年［2 件］，30 mg 併合群 18.9 件/100 人年［7 件］，プラセボ併合群 4.6 件/100 人年［1 件］，以下同順），好中球数減少（2.6 件/100 人年［1 件］，18.9 件/100 人年［7 件］，4.6 件/100 人年［1 件］），斑状丘疹状皮疹（0 件/100 人年，10.8 件/100 人年［4 件］，0 件/100 人年），帯状疱疹（10.6 件/100 人年［4 件］，8.1 件/100 人年［3 件］，0 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.6 件/100 人年［1 件］，8.1 件/100 人年［3 件］，0 件/100 人年），好中球減少症（0 件/100 人年，8.1 件/100 人年［3 件］，4.6 件/100 人年［1 件］），貧血（2.6 件/100 人年［1 件］，5.4 件/100 人年［2 件］，9.1 件/100 人年［2 件］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.6 件/100 人年［1 件］，5.4 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年），リンパ球数減少（0 件/100 人年，5.4 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年），白血球数減少（5.3 件/100 人年［2 件］，2.7 件/100 人年［1 件］，0 件/100 人年），上咽頭炎（21.2 件/100 人年［8 件］，0 件/100 人年，0 件/100 人年），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高比重リポ蛋白増加（各 5.3 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年，0 件/100 人年），潰瘍性大腸炎（0 件/100 人年，0 件/100 人年，13.7 件/100 人年［3 件］）並びに筋骨格系胸痛（0 件/100 人年，0 件/100 人年，9.1 件/100 人年［2 件］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 41.3%（19/46 例），30 mg 併合群で 55.6%（30/54 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 10.9%［5 例］，30 mg 併合群 11.1%［6 例］，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.5%［3 例］，9.3%［5 例］），好中球数減少（4.3%［2 例］，9.3%［5 例］），好中球減少症（0%，7.4%［4 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.2%［1 例］，5.6%［3

例］），リンパ球数減少（0%，5.6%［3 例］），貧血及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2.2%［1 例］，3.7%［2 例］），上咽頭炎及び白血球数減少（各 6.5%［3 例］，1.9%［1 例］），高比重リポ蛋白増加（6.5%［3 例］，0%）並びに γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（4.3%［2 例］，0%）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 67.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 105.0 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した治験薬と関連ありの有害事象は，好中球数減少（15 mg 併合群 3.3 件/100 人年［2 件］，30 mg 併合群 13.5 件/100 人年［8 件］，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.6 件/100 人年［4 件］，11.9 件/100 人年［7 件］），帯状疱疹（8.2 件/100 人年［5 件］，10.2 件/100 人年［6 件］），好中球減少症及び斑状丘疹状皮疹（各 0 件/100 人年，6.8 件/100 人年［4 件］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.6 件/100 人年［1 件］，5.1 件/100 人年［3 件］），リンパ球数減少（0 件/100 人年，5.1 件/100 人年［3 件］），貧血及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1.6 件/100 人年［1 件］，3.4 件/100 人年［2 件］），上咽頭炎（13.2 件/100 人年［8 件］，1.7 件/100 人年［1 件］），白血球数減少（4.9 件/100 人年［3 件］，1.7 件/100 人年［1 件］），白血球減少症（3.3 件/100 人年［2 件］，1.7 件/100 人年［1 件］），高比重リポ蛋白増加（4.9 件/100 人年［3 件］，0 件/100 人年），並びに γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び尿中白血球エステラーゼ陽性（各 3.3 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.3.4 全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-32 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 108.8 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 119.8 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 3.0 件/100 人年以上であった治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（45 mg/15 mg 併合群 6.7 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 9.2 件/100 人年，以下同順），好中球数減少（3.9 件/100 人年，4.1 件/100 人年），ざ瘡（3.2 件/100 人年，4.1 件/100 人年），帯状疱疹（5.1 件/100 人年，3.4 件/100 人年），上咽頭炎（4.5 件/100 人年，3.4 件/100 人年），好中球減少症（2.4 件/100 人年，3.2 件/100 人年），発疹（1.9 件/100 人年，3.2 件/100 人年），潰瘍性大腸炎（3.4 件/100 人年，1.4 件/100 人年），頭痛及びリンパ球数減少（各 3.0 件/100 人年，1.4 件/100 人年）並びに白血球減少症（3.9 件/100 人年，1.1 件/100 人年）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治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数を J-ISS Table 2.4　4.3.5 J に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 81.4 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 130.4 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 3.0 件/100 人年以上であった治験薬と関連ありの有害事象は，好中球数減少（45 mg/15 mg 併合群 6.0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 16.0 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.0 件/100 人年，13.3 件/100 人年），好中球減少症（3.6 件/100 人年，9.3 件/100 人年），帯状疱疹（7.2 件/100 人年，8.0 件/100 人年），ざ瘡（3.6 件/100 人年，8.0 件/100 人年），白血球数減少（4.8 件/100 人年，6.7 件/100 人年），リンパ球数減少（1.2 件/100 人年，5.3 件/100 人年），斑状丘疹状皮疹（0 件/100 人年，5.3 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.6 件/100 人年，4.0 件/100 人年），貧血（1.2 件/100 人年，4.0 件/100 人年），上咽頭炎（10.8 件/100 人年，2.7 件/100 人年），白血球減少症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 3.6 件/100 人年，2.7 件/100 人年）並びに高比重リポ蛋白増加（3.6 件/100 人年，0 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.3.5　改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団

RESP MAIN 集団の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（更新）を表 2.7.4.7-103 に，100 人年あたりの発現件数（更新）を ISS update Table 2.4　3.3.11 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 34.4%（86/250 例），30 mg 併合群で 38.2%（96/251 例），プラセボ併合群で 34.3%（84/245 例）であった。いずれかの併合群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 mg 併合群 4.0%［10 例］，30 mg 併合群 5.2%［13 例］，プラセボ併合群 1.6%［4 例］，以下同順），帯状疱疹（3.6%［9 例］，4.8%［12 例］，0%），発疹（1.6%［4 例］，3.6%［9 例］，1.2%［3 例］），好中球数減少（1.6%［4 例］，2.8%［7 例］，0.8%［2 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.4%［6 例］，2.0%［5 例］，0.4%［1 例］），白血球数減少（1.6%［4 例］，2.0%［5 例］，0.4%［1 例］），好中球減少症（1.2%［3 例］，2.0%［5 例］，1.2%［3 例］），上咽頭炎（3.6%［9 例］，1.6%［4 例］，2.0%［5 例］），貧血（0.4%［1 例］，1.6%［4 例］，2.4%［6 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.8%［7 例］，1.2%［3 例］，0.8%［2 例］），潰瘍性大腸炎（2.4%［6 例］，1.2%［3 例］，9.4%［23 例］）及び頭痛（0.4%［1 例］，0.4%［1 例］，2.4%［6 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 89.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 104.8 件/100 人年，プラセボ併合群で 142.3 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 3.0 件/100 人年以上であった治験薬と関連あり

の有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 mg 併合群 5.0 件/100 人年，30 mg 併合群 6.9 件/100 人年，プラセボ併合群 3.0 件/100 人年，以下同順），帯状疱疹（4.5 件/100 人年，5.5 件/100 人年，0 件/100 人年），好中球数減少（2.0 件/100 人年，4.6 件/100 人年，2.2 件/100 人年），発疹（2.0 件/100 人年，4.1 件/100 人年，2.2 件/100 人年），上咽頭炎（7.5 件/100 人年，3.2 件/100 人年，4.4 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.5 件/100 人年，2.3 件/100 人年，0.7 件/100 人年），貧血（0.5 件/100 人年，1.8 件/100 人年，5.9 件/100 人年），上気道感染（0.5 件/100 人年，1.8 件/100 人年，3.0 件/100 人年），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.5 件/100 人年，1.4 件/100 人年，1.5 件/100 人年），潰瘍性大腸炎（3.0 件/100 人年，1.4 件/100 人年，19.3 件/100 人年），頭痛（0.5 件/100 人年，0.5 件/100 人年，4.4 件/100 人年）及びそう痒症（0.5 件/100 人年，0.5 件/100 人年，3.0 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 41.1%（117/285 例），30 mg 併合群で 44.7%（130/291 例）であった。いずれかの併合群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 mg 併合群 5.3%［15 例］，30 mg 併合群 7.9%［23 例］，以下同順），帯状疱疹（6.3%［18 例］，7.2%［21 例］），発疹（2.1%［6 例］，4.1%［12 例］），好中球数減少（2.5%［7 例］，3.1%［9 例］），白血球数減少（2.1%［6 例］，2.7%［8 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.5%［7 例］，2.4%［7 例］），好中球減少症（1.1%［3 例］，2.4%［7 例］），上咽頭炎（3.2%［9 例］，2.1%［6 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.8%［8 例］，2.1%［6 例］），白血球減少症及びリンパ球数減少（各 2.1%［6 例］，1.7%［5 例］），並びに潰瘍性大腸炎（3.9%［11 例］，1.4%［4 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 74.7 件/100 人年，30 mg 併合群で 89.4 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 3.0 件/100 人年以上であった治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 mg 併合群 4.1 件/100 人年，30 mg 併合群 6.4 件/100 人年，以下同順），帯状疱疹（4.3 件/100 人年，4.9 件/100 人年），好中球数減少（1.7 件/100 人年，3.3 件/100 人年），上咽頭炎（3.6 件/100 人年，2.1 件/100 人年）及び潰瘍性大腸炎（3.1 件/100 人年，1.2 件/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治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（更新）を J-ISS update Table 2.4　3.3.10 J に，100 人年あたりの発現件数（更新）を J-ISS update Table 2.4　3.3.11 J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 35.6%（16/45 例），30 mg 併合群で 48.9%（22/45 例），プラセボ併合群で 31.7%（13/41 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 8.9%［4 例］，30 mg 併合群 11.1%［5 例］，プラセボ併合群

0%，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.4%［2 例］，11.1%［5 例］，2.4%［1 例］），好中球数減少（2.2%［1 例］，8.9%［4 例］，2.4%［1 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.2%［1 例］，6.7%［3 例］，0%），好中球減少症（0%，6.7%［3 例］，2.4%［1 例］），貧血（2.2%［1 例］，4.4%［2 例］，2.4%［1 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.2%［1 例］，4.4%［2 例］，0%），リンパ球数減少（0%，4.4%［2 例］，0%），白血球数減少（4.4%［2 例］，2.2%［1 例］，0%），上咽頭炎（6.7%［3 例］，0%，0%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高比重リポ蛋白増加（各 4.4%［2 例］，0%，0%）並びに潰瘍性大腸炎（0%，0%，7.3%［3 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 75.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 129.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 120.6 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 mg 併合群 4.8 件/100 人年［2 件］，30 mg 併合群 17.4 件/100 人年［7 件］，プラセボ併合群 4.3 件/100 人年［1 件］，以下同順），好中球数減少（2.4 件/100 人年［1 件］，17.4 件/100 人年［7 件］，4.3 件/100 人年［1 件］），帯状疱疹（9.7 件/100 人年［4 件］，12.4 件/100 人年［5 件］，0 件/100 人年），斑状丘疹状皮疹（0 件/100 人年，9.9 件/100 人年［4 件］，0 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.4 件/100 人年［1 件］，7.4 件/100 人年［3 件］，0 件/100 人年），好中球減少症（0 件/100 人年，7.4 件/100 人年［3 件］，4.3 件/100 人年［1 件］），貧血（2.4 件/100 人年［1 件］，5.0 件/100 人年［2 件］，8.6 件/100 人年［2 件］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.4 件/100 人年［1 件］，5.0 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年），リンパ球数減少（0 件/100 人年，5.0 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年），白血球数減少（4.8 件/100 人年［2 件］，2.5 件/100 人年［1 件］，0 件/100 人年），上咽頭炎（19.4 件/100 人年［8 件］，0 件/100 人年，0 件/100 人年），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高比重リポ蛋白増加（各 4.8 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年，0 件/100 人年），潰瘍性大腸炎（0 件/100 人年，0 件/100 人年，12.9 件/100 人年［3 件］）並びに筋骨格系胸痛（0 件/100 人年，0 件/100 人年，8.6 件/100 人年［2 件］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 45.7%（21/46 例），30 mg 併合群で 63.0%（34/54 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 10.9%［5 例］，30 mg 併合群 16.7%［9 例］，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.5%［3 例］，11.1%［6 例］），好中球数減少（4.3%［2 例］，11.1%［6 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.2%［1 例］，7.4%［4 例］），好中球減少症及びリンパ球数減少（各 0%，7.4%［4 例］），白血球数減少（6.5%［3 例］，5.6%［3 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.2%［1 例］，5.6%［3 例］），貧血（2.2%［1 例］，3.7%［2 例］），発疹（0%，3.7%［2 例］），上咽頭炎（6.5%［3 例］，1.9%［1 例］），高比重リ

ポ蛋白増加（6.5%［3 例］，0%）並びに γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（4.3%［2 例］，0%）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 53.7 件/100 人年，30 mg 併合群で 92.9 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した治験薬と関連ありの有害事象は，好中球数減少（15 mg 併合群 2.4 件/100 人年［2 件］，30 mg 併合群 13.3 件/100 人年［11 件］，以下同順），帯状疱疹（6.1 件/100 人年［5 件］，10.9 件/100 人年［9 件］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.9 件/100 人年［4 件］，9.6 件/100 人年［8 件］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.2 件/100 人年［1 件］，4.8 件/100 人年［4 件］），好中球減少症，リンパ球数減少及び斑状丘疹状皮疹（各 0 件/100 人年，4.8 件/100 人年［4 件］），白血球数減少（3.7 件/100 人年［3 件］，3.6 件/100 人年［3 件］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.2 件/100 人年［1 件］，3.6 件/100 人年［3 件］），貧血（1.2 件/100 人年［1 件］，2.4 件/100 人年［2 件］），発疹（0 件/100 人年，2.4 件/100 人年［2 件］），上咽頭炎（9.8 件/100 人年［8 件］，1.2 件/100 人年［1 件］），白血球減少症（2.4 件/100 人年［2 件］，1.2 件/100 人年［1 件］），高比重リポ蛋白増加（3.7 件/100 人年［3 件］，0 件/100 人年），並びに γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び尿中白血球エステラーゼ陽性（各 2.4 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.3.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団

ALL TRT[subj]集団の治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-104 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 96.4 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 104.9 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 3.0 件/100 人年以上であった治験薬と関連ありの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（45 mg/15 mg 併合群 6.1 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 7.9 件/100 人年，以下同順），帯状疱疹（4.5 件/100 人年，4.1 件/100 人年），好中球数減少（3.1 件/100 人年，3.5 件/100 人年），ざ瘡（2.7 件/100 人年，3.4 件/100 人年），上咽頭炎（3.7 件/100 人年，2.7 件/100 人年）並びに潰瘍性大腸炎及び白血球減少症（各 3.4 件/100 人年，1.2 件/100 人年）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治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を J-ISS update Table 2.4　4.3.5_J に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 65.8 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 115.0 件/100 人年であ

った。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 3.0 件/100 人年以上であった治験薬と関連ありの有害事象は，好中球数減少（45 mg/15 mg 併合群 4.5 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 14.9 件/100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.4 件/100 人年，10.9 件/100 人年），帯状疱疹（5.4 件/100 人年，9.9 件/100 人年），白血球数減少（3.6 件/100 人年，6.9 件/100 人年），好中球減少症（2.7 件/100 人年，6.9 件/100 人年），ざ瘡（3.6 件/100 人年，5.9 件/100 人年），リンパ球数減少（0.9 件/100 人年，5.0 件/100 人年），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.7 件/100 人年，4.0 件/100 人年），斑状丘疹状皮疹（0 件/100 人年，4.0 件/100 人年），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.7 件/100 人年，3.0 件/100 人年），貧血（0.9 件/100 人年，3.0 件/100 人年）及び上咽頭炎（8.1 件/100 人年，2.0 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.4.1 導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団の高度の有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-33 に示す。

PC IND 集団では，高度の有害事象の発現割合は 45 mg 併合群で 3.1%（22/719 例），プラセボ併合群で 7.4%（28/378 例）であった。いずれかの併合群で 3 例以上に発現した高度の有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg 併合群 0.8%［6 例］，プラセボ併合群 4.0%［15 例］，以下同順），リンパ球減少症（0.4%［3 例］，0%）及び大腸炎（0%，0.8%［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高度の有害事象の発現割合を J-ISS Table 2.4　1.3.6 J に示す。

PC IND 集団の日本人部分集団では，高度の有害事象の発現割合は 45 mg 併合群で 3.4%（4/117 例），プラセボ併合群で 8.9%（5/56 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した高度の有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg 併合群 0.9%［1 例］，プラセボ併合群 7.1%［4 例］）であった。

2.7.4.2.1.4.2 導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団の高度の有害事象の発現割合を ISS Table 2.4　2.3.6 に，100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　2.3.7 に示す。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，高度の有害事象の発現割合は 2.4%（3/127 例）であった。発現した高度の有害事象は，潰瘍性大腸炎，ノロウイルス性胃腸炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 0.8%［1 例］）であり，2 例以上に発現した高度の有害事象はなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 10.0 件/100 人年，延長治療期終了時までで 7.7 件/100 人年であった。発現した高度の有害事象は，潰瘍性大腸炎（導入療法期終了時まで 0 件/100 人年，延長治療期終了時まで 2.6 件/100 人年，以下同順），並びにノロウイルス性胃腸炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 5.0 件/100 人年，2.6 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高度の有害事象の発現割合を J-ISS Table 2.4　2.3.6 J に示す。
EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，高度の有害事象の発現割合は 7.1%（1/14 例）であった。発現した高度の有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.1%［1 例］）であり，2 例以上に発現した高度の有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.4.3　改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の高度の有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-34 に，100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　3.3.9 に示す。
RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，高度の有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 5.6%（14/250 例），30 mg 併合群で 7.6%（19/251 例），プラセボ併合群で 9.4%（23/245 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した高度の有害事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0%，30 mg 併合群 0.8%［2 例］，プラセボ併合群 0%，以下同順）及び潰瘍性大腸炎（0.4%［1 例］，0.4%［1 例］，3.7%［9 例］）であった。
RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 9.9 件/100 人年，30 mg 併合群で 11.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 22.6 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した高度の有害事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 1.0 件/100 人年［2 件］，プラセボ併合群 0 件/100 人年，以下同順）及び潰瘍性大腸炎（1.1 件/100 人年［2 件］，0.5 件/100 人年［1 件］，7.0 件/100 人年［9 件］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，高度の有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 8.1%（23/285 例），30 mg 併合群で 10.0%（29/291 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した高度の有害事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0%，30 mg 併合群 1.0%［3 例］，以下同順）及び潰瘍性大腸炎（1.1%［3 例］，0.3%［1 例］）であった。
RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 9.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.5 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した高度の有害事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合

群 1.0 件/100 人年［3 件］，以下同順）及び潰瘍性大腸炎（1.3 件/100 人年［4 件］，0.3 件/100 人年［1 件］）であった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の高度の有害事象の発現割合を J-ISS Table 2.4　3.3.8_J に，100 人年あたりの発現件数を J-ISS Table 2.4　3.3.9_J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，高度の有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 4.4%（2/45 例），30 mg 併合群で 6.7%（3/45 例），プラセボ併合群で 14.6%（6/41 例）であった。発現した高度の有害事象は，15 mg 併合群では大腸感染，肺挫傷及び胸椎骨折（各 2.2%［1 例］），30 mg 併合群では帯状疱疹性髄膜炎，結腸腺癌及びくも膜下出血（各 2.2%［1 例］），プラセボ併合群では好中球減少症，潰瘍性大腸炎，膵炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎及び好中球数減少（各 2.4%［1 例］）であり，2 例以上に発現した高度の有害事象はなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 7.9 件/100 人年，30 mg 併合群で 8.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 27.4 件/100 人年であった。発現した高度の有害事象は，15 mg 併合群では大腸感染，肺挫傷及び胸椎骨折（各 2.6 件/100 人年［1 件］），30 mg 併合群では帯状疱疹性髄膜炎，結腸腺癌及びくも膜下出血（各 2.7 件/100 人年［1 件］），プラセボ併合群では好中球減少症，潰瘍性大腸炎，膵炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎及び好中球数減少（各 4.6 件/100 人年［1 件］）であり，2 件以上発現した高度の有害事象はなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，高度の有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 6.5%（3/46 例），30 mg 併合群で 11.1%（6/54 例）であった。発現した高度の有害事象は，15 mg 併合群では大腸感染，肺挫傷，胸椎骨折及び好中球数減少（各 2.2%［1 例］），30 mg 併合群では帯状疱疹，帯状疱疹性髄膜炎，肺炎，好中球数減少，結腸腺癌及びくも膜下出血（各 1.9%［1 例］）であり，いずれかの併合群で 2 例以上に発現した高度の有害事象はなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.6 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.2 件/100 人年であった。発現した高度の有害事象は，15 mg 併合群では大腸感染，肺挫傷，胸椎骨折及び好中球数減少（各 1.6 件/100 人年［1 件］），30 mg 併合群では帯状疱疹，帯状疱疹性髄膜炎，肺炎，好中球数減少，結腸腺癌及びくも膜下出血（各 1.7 件/100 人年［1 件］）であり，いずれかの併合群で 2 件以上発現した高度の有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.4.4 全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-35 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 9.7 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 11.3 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 3 件以上発現した高度の有害事象は，COVID-19 肺炎（45 mg/15 mg 併合群 0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 1.4 件/100 人年［6 件］，以下同順），潰瘍性大腸炎（1.3 件/100 人年［6 件］，0.7 件/100 人年［3 件］）及び低リン酸血症（0 件/100 人年，0.7 件/100 人年［3 件］）であった。なお，3 件の低リン酸血症のうち 2 件は同一被験者に 8 日間間隔で発現し，直近に投与されたカルボキシマルトース第二鉄によるものであった（ISS Table 2.4　4.7.1）。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団の高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数を J-ISS Table 2.4　4.3.4 J に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 8.0 件/100 人年であった。発現した高度の有害事象は，45 mg/15 mg 併合群では大腸感染，肺挫傷，胸椎骨折，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び好中球数減少（各 1.2 件/100 人年［1 件］），45 mg/30 mg 併合群では帯状疱疹，帯状疱疹性髄膜炎，肺炎，好中球数減少，結腸腺癌及びくも膜下出血（各 1.3 件/100 人年［1 件］）であり，45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した高度の有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.4.5 改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団

RESP MAIN 集団の高度の有害事象の発現割合（更新）を表 2.7.4.7-105 に，100 人年あたりの発現件数（更新）を ISS update Table 2.4　3.3.9 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，高度の有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 5.6%（14/250 例），30 mg 併合群で 8.0%（20/251 例），プラセボ併合群で 9.4%（23/245 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した高度の有害事象は，COVID-19 肺炎及びクリプトコッカス性肺炎（各 15 mg 併合群 0%，30 mg 併合群 0.8%［2 例］，プラセボ併合群 0%，以下同順），並びに潰瘍性大腸炎（0.4%［1 例］，0.4%［1 例］，3.7%［9 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 9.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 21.5 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した高度の有害事象は，COVID-19 肺炎及びクリプト

コッカス性肺炎（各 15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 0.9 件/100 人年［2 件］，プラセボ併合群 0 件/100 人年，以下同順），並びに潰瘍性大腸炎（1.0 件/100 人年［2 件］，0.5 件/100 人年［1 件］，6.7 件/100 人年［9 件］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，高度の有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 9.5%（27/285 例），30 mg 併合群で 12.0%（35/291 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した高度の有害事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0%，30 mg 併合群 1.0%［3 例］，以下同順），潰瘍性大腸炎（1.1%［3 例］，0.7%［2 例］），COVID-19 及び肺塞栓症（各 0.7%［2 例］，0.7%［2 例］），並びにクリプトコッカス性肺炎（0%，0.7%［2 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 8.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.1 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した高度の有害事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 0.7 件/100 人年［3 件］，以下同順），潰瘍性大腸炎（1.0 件/100 人年［4 件］，0.5 件/100 人年［2 件］），COVID-19 及び肺塞栓症（各 0.5 件/100 人年［2 件］，0.5 件/100 人年［2 件］），並びに痔瘻及びクリプトコッカス性肺炎（各 0 件/100 人年，0.5 件/100 人年［2 件］）であった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の高度の有害事象の発現割合（更新）を J-ISS update Table 2.4　3.3.8_J に，100 人年あたりの発現件数（更新）を J-ISS update Table 2.4　3.3.9_J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，高度の有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 4.4%（2/45 例），30 mg 併合群で 6.7%（3/45 例），プラセボ併合群で 14.6%（6/41 例）であった。発現した高度の有害事象は，15 mg 併合群では大腸感染，肺挫傷及び胸椎骨折（各 2.2%［1 例］），30 mg 併合群では帯状疱疹性髄膜炎，結腸腺癌及びくも膜下出血（各 2.2%［1 例］），プラセボ併合群では好中球減少症，潰瘍性大腸炎，膵炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎及び好中球数減少（各 2.4%［1 例］）であり，2 例以上に発現した高度の有害事象はなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 7.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 7.4 件/100 人年，プラセボ併合群で 25.8 件/100 人年であった。発現した高度の有害事象は，15 mg 併合群では大腸感染，肺挫傷及び胸椎骨折（各 2.4 件/100 人年［1 件］），30 mg 併合群では帯状疱疹性髄膜炎，結腸腺癌及びくも膜下出血（各 2.5 件/100 人年［1 件］），プラセボ併合群では好中球減少症，潰瘍性大腸炎，膵炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎及び好中球数減少（各 4.3 件/100 人年［1 件］）であり，2 件以上発現した高度の有害事象はなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，高度の有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 8.7%（4/46 例），30 mg 併合群で 14.8%（8/54 例）であった。発現した高度の有

害事象は，15 mg 併合群では完全房室ブロック，大腸感染，肺挫傷，胸椎骨折及び好中球数減少（各 2.2%［1 例］），30 mg 併合群では潰瘍性大腸炎，埋伏歯，虫垂炎，帯状疱疹，帯状疱疹性髄膜炎，肺炎，好中球数減少，結腸腺癌及びくも膜下出血（各 1.9%［1 例］）であり，いずれかの併合群で 2 例以上に発現した高度の有害事象はなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.9 件/100 人年であった。発現した高度の有害事象は，15 mg 併合群では完全房室ブロック，大腸感染，肺挫傷，胸椎骨折及び好中球数減少（各 1.2 件/100 人年［1 件］），30 mg 併合群では潰瘍性大腸炎，埋伏歯，虫垂炎，帯状疱疹，帯状疱疹性髄膜炎，肺炎，好中球数減少，結腸腺癌及びくも膜下出血（各 1.2 件/100 人年［1 件］）であり，いずれかの併合群で 2 件以上発現した高度の有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.4.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団

ALL TRT[subj]集団の高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-106 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 9.8 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 10.8 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 3 件以上発現した高度の有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg/15 mg 併合群 1.3 件/100 人年［8 件］，45 mg/30 mg 併合群 1.0 件/100 人年［6 件］，以下同順），COVID-19 肺炎（0.3 件/100 人年［2 件］，1.0 件/100 人年［6 件］），低リン酸血症（0 件/100 人年，0.5 件/100 人年［3 件］）並びに COVID-19 及び肺塞栓症（各 0.5 件/100 人年［3 件］，0.3 件/100 人年［2 件］）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高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を J-ISS update Table 2.4　4.3.4 J に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 7.2 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 8.9 件/100 人年であった。発現した高度の有害事象は，45 mg/15 mg 併合群では完全房室ブロック，胆嚢炎，サイトメガロウイルス感染，大腸感染，肺挫傷，胸椎骨折，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び好中球数減少（各 0.9 件/100 人年［1 件］），45 mg/30 mg 併合群では潰瘍性大腸炎，埋伏歯，虫垂炎，帯状疱疹，帯状疱疹性髄膜炎，肺炎，好中球数減少，結腸腺癌及びくも膜下出血（各 1.0 件/100 人年［1 件］）であり，45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した高度の有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5 発現時期別の有害事象

本項では，ISS の安全性併合解析対象集団のうち，RESP MAIN 集団の発現時期別の有害事象を示す。

RESP MAIN 集団の発現時期別（3 ヵ月間隔）の有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数）を表 2.7.4.7-36 に，有害事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-37 に，特に注目すべき有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数）を表 2.7.4.7-51 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，すべての有害事象の 100 人年あたりの発現件数が最も多い発現時期は，15 mg 併合群及びプラセボ併合群で 0 から 3 ヵ月未満，30 mg 併合群で 12 ヵ月以上から 15 ヵ月未満であった。全期間でいずれかの併合群で 10.0 件/100 人年以上であった上咽頭炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，潰瘍性大腸炎，関節痛及び貧血（表 2.7.4.7-23）について，100 人年あたりの発現件数が最も多い発現時期は，上咽頭炎ではいずれの併合群でも 0 から 3 ヵ月未満であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で 0 から 3 ヵ月未満，プラセボ併合群で 6 ヵ月以上から 9 ヵ月未満であった。潰瘍性大腸炎では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で 0 から 3 ヵ月未満，プラセボ併合群で 12 ヵ月以上から 15 ヵ月未満であった。関節痛では，15 mg 併合群で 9 ヵ月以上から 12 ヵ月未満，30 mg 併合群及びプラセボ併合群で 12 ヵ月以上から 15 ヵ月未満であった。貧血では，15 mg 併合群で 0 から 3 ヵ月未満，30 mg 併合群で 12 ヵ月以上から 15 ヵ月未満，プラセボ併合群で 6 ヵ月以上から 9 ヵ月未満であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，すべての有害事象の 100 人年あたりの発現件数が最も多い発現時期は，いずれの併合群でも 0 から 3 ヵ月未満であった。全期間でいずれかの併合群で 10.0 件/100 人年以上であった上咽頭炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び潰瘍性大腸炎（表 2.7.4.7-23）について，100 人年あたりの発現件数が最も多い発現時期は，上咽頭炎ではいずれの併合群でも 0 から 3 ヵ月未満であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加では，15 mg 併合群で 0 から 3 ヵ月未満，30 mg 併合群で 12 ヵ月以上から 15 ヵ月未満であった。潰瘍性大腸炎では，15 mg 併合群で 0 から 3 ヵ月未満，30 mg 併合群で 24 ヵ月以上であった。

RESP MAIN 集団の発現時期別（3 ヵ月間隔）の有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，更新）を表 2.7.4.7-107 に，有害事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-108 に，特に注目すべき有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，更新）を表 2.7.4.7-115 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，すべての有害事象の 100 人年あたりの発現件数が最も多い発現時期は，15 mg 併合群及びプラセボ併合群で 0 から 3 ヵ月未満，30 mg 併合群で 12 ヵ月以上から 15 ヵ月未満であった。全期間でいずれかの併合群で 10.0 件/100 人年以上であった上咽頭炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，潰瘍性大腸炎及び関節痛（表 2.7.4.7-96）について，100 人年あたりの発現件数が最も多い発現時期は，上咽頭炎ではいずれの併合群でも 0 から 3 ヵ月未満であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で 0 から 3 ヵ月未満，プラセボ併合群で 6 ヵ月以上から 9 ヵ月未満であった。潰瘍性大腸炎では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で 0 から 3 ヵ月未満，プラセボ併合群で 12 ヵ月以上から 15 ヵ月

未満であった。関節痛では，15 mg 併合群で 6 ヵ月以上から 9 ヵ月未満，30 mg 併合群及びプラセボ併合群で 12 ヵ月以上から 15 ヵ月未満であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，すべての有害事象の 100 人年あたりの発現件数が最も多い発現時期は，いずれの併合群でも 0 から 3 ヵ月未満であった。全期間でいずれかの併合群で 10.0 件/100 人年以上であった上咽頭炎及び潰瘍性大腸炎（表 2.7.4.7-96）について，100 人年あたりの発現件数が最も多い発現時期は，上咽頭炎ではいずれの併合群でも 0 から 3 ヵ月未満であった。潰瘍性大腸炎では，いずれの併合群でも 0 から 3 ヵ月未満であった。

2.7.4.2.1.6 死亡

背景

UC 患者の死亡を一般集団と比較した研究では，標準化死亡比は概して上昇しなかった。集団ベースコホート研究 10 件のメタアナリシスでは，標準化死亡比の範囲は 0.7–1.4，統合推定値は 1.1（95%CI：0.9–1.2）であり，死亡の 17%（平均値，範囲：11%–30%）が UC に起因していた[3]。ただし，一般集団と比較して，UC は，感染症，心血管系疾患，UC 以外の胃腸障害及び結腸直腸癌による死亡リスクの増加に関連していた（UC 罹病期間 10 年超でのハザード比［95%CI］は，それぞれ 1.64［1.24–2.17］，1.11［1.01–1.21］，1.26［1.07–1.48］及び 1.47［1.23–1.76］）[4]。

更に，50 歳を超える患者及び病変が広範囲に及ぶ患者のような UC の特定の部分母集団では，一般集団と比較して死亡リスクが増加する可能性がある。デンマークのコペンハーゲン郡の集団ベース研究では，標準化死亡比は，診断後 5 年以内で 1.41（95%CI：1.09–1.83），病変が広範囲に及ぶ患者で 1.23（95%CI：1.04–1.44）であった[5]。

UC を対象としたウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，独立した外部の専門の心血管事象判定委員会（以下「CAC」）が，すべての死亡を盲検下で判定した。

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，死亡に至った有害事象は認められなかった（それぞれ M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.3__2.5.14_A 及び Table 14.3__2.5.2.1_B，M14-675 試験 CSR Table 14.3__2.5.2.1 並びに M14-234 試験 SS 3 CSR final Table 14.3__2.5.2.1.1 から Table 14.3__2.5.2.1.5）。M14-533 試験の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフまでの死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-38 に，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフまでの死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-109 に示す。死亡に至った有害事象の叙述を 2.7.6 項 M14-533 試験に示す。

2.7.4.2.1.6.1 導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，死亡に至った有害事象は認められなかった（ISS Table 2.4__1.3.9）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，死亡に至った有害事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__1.3.9_J）。

2.7.4.2.1.6.2 導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団では，死亡に至った有害事象は認められなかった（ISS Table 2.4__2.3.12）。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団では，死亡に至った有害事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__2.3.12_J）。

2.7.4.2.1.6.3 改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の死亡に至った有害事象の発現割合を ISS Table 2.4　3.3.14 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，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 では，死亡に至った有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 0.4%（1/285 例）であり，30 mg 併合群では認められなかった。発現した死亡に至った有害事象は，脳損傷（0.4%［1 例］）であり，ALL $TRT_{[subj]}$集団で死亡に至った有害事象を発現した被験者と同一被験者であるため，詳細は 2.7.4.2.1.6.4 項に示す。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，死亡に至った有害事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.3.14_J）。

2.7.4.2.1.6.4 全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL $TRT_{[subj]}$集団の死亡に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　4.3.7 に，死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-57 に示す。

ALL $TRT_{[subj]}$集団全体で，死亡に至った有害事象は 2 例に 2 件（45 mg/15 mg 併合群に脳損傷及び< 45 mg/≤ 30 mg 併合群に膵腺癌が各 1 例 1 件）認められた。

ALL TRT[subj]集団では，死亡に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年，＜45 mg/≦30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年，全ウパダシチニブ併合群で 0.1 件/100 人年であり，その他の併合群では認められなかった。

脳損傷を発現した 1 例（被験者番号 [redacted]）は，4[redacted] 歳女性，導入療法期にウパダシチニブ 45 mg，維持療法期にウパダシチニブ 15 mg が投与され，長期継続投与試験（M14-533 試験）に移行後も引き続きウパダシチニブ 15 mg が投与された（ISS Table 2.4　4.7.4）。当該被験者は，長期継続投与期に脳損傷から急性呼吸不全及び低酸素症に至り，死亡した。当該被験者は，死亡の 6 日前に過量投与（報告事象名：オピオイド過量投与）を発現した。過量投与及び脳損傷のいずれも，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された（ISS Table 2.4　4.7.1）。

膵腺癌を発現した 1 例（被験者番号 [redacted]）は，7[redacted] 歳女性，過体重を有しており，導入療法期にウパダシチニブ 30 mg，維持療法期にウパダシチニブ 15 mg，長期継続投与試験（M14-533 試験）でウパダシチニブ 30 mg を投与された（ISS Table 2.4__4.7.4）。当該被験者は，投与 862 日目に膵腺癌により死亡した。膵腺癌の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，死亡に至った有害事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__4.3.7_J）。

表 2.7.4-57. 死亡に至った有害事象の一覧（ALL TRT[subj]集団）

Study Source	Subject Number	Rx Day of Onset	N: AE Serial Number R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 23.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent? D: Study Day since Dose of Study Drug U: Study Day of UPA Exposure	S: Severity C: AE Related to COVID-19 Infection R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	AE: Hepatic AE?/ Cardiac AE?/ Cerebral AE$?/Renal AE?/ Herpes Zoster Infection AE?/ Non-Cardiac AE*? S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality E: Sponsor Alternate Etiology
M14-234 SS1, INV: [redacted] ([redacted]) TRT Sequence: IND: ABT494 30 mg QD/-, MN: ABT494 15 mg QD, LTE: ABT494 30 mg QD/- TRTA: ABT494 30 mg QD						
[redacted]#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:7[redacted] kg					
	831	N: [redacted] R: PANCREATIC ADENOCARCINOMA S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 膵腺癌 L: Pancreatic adenocarcinoma	E: 862 L: 32 Days D: 831 U: 831	S: Severe R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: MULTIPLE (Concomitant medication or therapy started, DISCONTINUED STUDY, Other: HOSPITALIZED FOR FURTHER TESTING)	AE: No/No/No/No/No/No S: Yes, death of subject, hospitalization or prolonged hospitalization O: AGE RELATED CANCER A: NO REASONABLE POSSIBILITY

$ Cerebral vascular accident or transient ischemic attack AE.
* Non-cardiac, non-CNS embolic or thrombotic event (i.e., deep vein thrombosis or pulmonary embolism) AE.
# Subject prematurely discontinued.

186

Study Source	Subject Number	Rx Day of Onset	N: AE Serial Number R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 23.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent? D: Study Day since Dose of Study Drug U: Study Day of UPA Exposure	S: Severity C: AE Related to COVID-19 Infection R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	AE: Hepatic AE?/ Cardiac AE?/ Cerebral AE$?/Renal AE?/ Herpes Zoster Infection AE?/ Non-Cardiac AE*? S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality E: Sponsor Alternate Etiology
M14-234 SS1, INV: [redacted] ([redacted]) TRT Sequence: IND: ABT494 45 mg QD/-, MN: ABT494 15 mg QD, LTE: ABT494 15 mg QD/- TRTA: ABT494 15 mg QD						
[redacted]#	Age:4[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:8[redacted].[redacted] kg					
		1558	N: [redacted] R: ANOXIC BRAIN INJURY S: 神経系障害 P: 脳損傷 L: Anoxic brain damage	E: 1558 L: 1 Day D: 1558 U: 1558	S: Severe C: No R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: DISCONTINUED STUDY	AE: No/No/No/No/No/No S: Yes, death of subject, hospitalization or prolonged hospitalization O: ACUTE RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY

$ Cerebral vascular accident or transient ischemic attack AE.
* Non-cardiac, non-CNS embolic or thrombotic event (i.e., deep vein thrombosis or pulmonary embolism) AE.
# Subject prematurely discontinued.

ABT494 = upadacitinib; CNS = central nervous system; IND = induction; INV = investigator; MN = maintenance; Rx = prescription; TRT = treatment; TRTA = actual treatment

Cross reference：ISS Table 2.4__4.7.3

2.7.4.2.1.6.5 改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団

RESP MAIN 集団の死亡に至った有害事象の発現割合（更新）を ISS update Table 2.4　3.3.14 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，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 では，死亡に至った有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 0.4%（1/285 例），30 mg 併合群で 0.3%（1/291 例）であった。発現した死亡に至った有害事象は，15 mg 併合群では脳損傷（0.4%［1 例］），30 mg 併合群では COVID-19 及び肺塞栓症（各 0.3%［1 例］）であった。申請時データカットオフ以降に新たに報告された死亡に至った有害事象は，COVID-19 及び肺塞栓症（30 mg 併合群の 1 例に各 1 件）であり，ALL $TRT_{[subj]}$集団で死亡に至った有害事象を発現した被験者と同一被験者であるため，詳細は 2.7.4.2.1.6.6 項に示す。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，死亡に至った有害事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4　3.3.14_J）。

2.7.4.2.1.6.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団

ALL $TRT_{[subj]}$集団の死亡に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を ISS update Table 2.4　4.3.7 に，死亡に至った有害事象の一覧表（更新）を表 2.7.4-58 に示す。

ALL $TRT_{[subj]}$集団全体で，死亡に至った有害事象は 4 例に 5 件（45 mg/30 mg 併合群の 1 例に COVID-19 及び肺塞栓症が各 1 件，並びに 45 mg/15 mg 併合群に脳損傷，45 mg/プラセボ併合群に血管肉腫及び< 45 mg/≤ 30 mg 併合群に膵腺癌が各 1 例 1 件）認められた。

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，死亡に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.3 件/100 人年，45 mg/プラセボ併合群で 0.2 件/100 人年，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群で 0.1 件/100 人年，全ウパダシチニブ併合群で 0.2 件/100 人年であり，その他の併合群では認められなかった。

申請時データカットオフ以降に新たに報告された死亡に至った有害事象は，COVID-19 及び肺塞栓症（45 mg/30 mg 併合群 1 例に各 1 件）並びに血管肉腫（45 mg/プラセボ併合群 1 例 1 件）であった。

COVID-19 及び肺塞栓症を発現した 1 例（被験者番号 [redacted]）は，5[redacted] 歳男性，導入療法期（M14-234 試験 SS 2 Part 1）にウパダシチニブ 45 mg，維持療法期（M14-234 試験 SS 3）にウパダシチニブ 30 mg が投与され，長期継続投与試験（M14-533 試験）に移行後も引き続きウパダシチニブ 30 mg が投与された（ISS update Table 2.4　4.7.4）。当該被験者は，ウパダシチニブの

投与 603 日目に COVID-19 感染が悪化し（PT：COVID-19），ウパダシチニブの投与 619 日目に肺塞栓症を発現し，同日 COVID-19 及び肺塞栓症により死亡した。COVID-19 及び肺塞栓症と治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。

血管肉腫を発現した 1 例（被験者番号 [redacted]）は，2[redacted] 歳男性，導入療法期にプラセボ（M14-234 試験 SS 2 Part 1）及びウパダシチニブ 45 mg（M14-234 試験 SS 2 Part 2），維持療法期（M14-234 試験 SS 3）にプラセボが投与され，長期継続投与試験（M14-533 試験）にウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg が投与された（ISS update Table 2.4__4.7.4）。当該被験者は，長期継続投与試験の投与 546 日目，自転車乗車後に息切れ，胸部重圧感及び失神を発現し，救急救命室にて心膜炎及び心タンポナーデを伴う両側性の心嚢液貯留と診断された。心膜穿刺が実施され，液体培養にてキューティバクテリウム・アクネス（グラム陽性桿菌）が検出された。バンコマイシン及びフラジールの静脈内投与が開始された。その後，投与 625 日目に息切れ及び動悸を突然発症したため再入院となった。陽電子放出断層撮影（「PET」）/コンピュータ断層撮影（以下「CT」）により心臓周囲の腫瘍量の増加が認められ，類上皮血管肉腫と診断された。9 日後に，当該被験者は広範囲に広がった縦隔疾患による心筋圧縮により引き起こされたと考えられる進行性ショックが原因で死亡した。血管肉腫と治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断された。

<u>日本人部分集団</u>

ALL TRT$_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，死亡に至った有害事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4　4.3.7_J）。

表 2.7.4-58. 死亡に至った有害事象の一覧（ALL TRT[subj]集団，更新）

Study Source	Subject Number	Rx Day of Onset	N: AE Serial Number R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 23.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent? D: Study Day since Dose of Study Drug U: Study Day of UPA Exposure	S: Severity C: AE Related to COVID-19 Infection R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	AE: Hepatic AE?/ Cardiac AE?/ Cerebral AE$?/Renal AE?/ Herpes Zoster Infection AE?/ Non-Cardiac AE*? S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality E: Sponsor Alternate Etiology
M14-234 SS1, INV: [redacted]([redacted]) TRT Sequence: IND: ABT494 30 mg QD/-, MN: ABT494 15 mg QD, LTE: ABT494 30 mg QD/- TRTA: ABT494 30 mg QD						
[redacted]#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:7[redacted] kg					
	831	N: [redacted] R: PANCREATIC ADENOCARCINOMA S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 膵腺癌 L: Pancreatic adenocarcinoma	E: 862 L: 32 Days D: 831 U: 831	S: Severe R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: MULTIPLE (Concomitant medication or therapy started, DISCONTINUED STUDY, Other: HOSPITALIZED FOR FURTHER TESTING)	AE: No/No/No/No/No/No S: Yes, death of subject, hospitalization or prolonged hospitalization O: AGE RELATED CANCER A: NO REASONABLE POSSIBILITY

$ Cerebral vascular accident or transient ischemic attack AE.
* Non-cardiac, non-CNS embolic or thrombotic event (i.e., deep vein thrombosis or pulmonary embolism) AE.
^ New or modified adverse events compared to the integrated summary of safety (R&D/20/1310).
# Subject prematurely discontinued.

190

Study Source	Subject Number	Rx Day of Onset	N: AE Serial Number R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 23.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent? D: Study Day since Dose of Study Drug U: Study Day of UPA Exposure	S: Severity C: AE Related to COVID-19 Infection R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	AE: Hepatic AE?/ Cardiac AE?/ Cerebral AE$?/Renal AE?/ Herpes Zoster Infection AE?/ Non-Cardiac AE*? S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality E: Sponsor Alternate Etiology
M14-234 SS1, INV: [redacted] ([redacted]) TRT Sequence: IND: ABT494 45 mg QD/-, MN: ABT494 15 mg QD, LTE: ABT494 15 mg QD/- TRTA: ABT494 15 mg QD						
[redacted]# Age:4[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:8[redacted].[redacted] kg						
		1558	N: [redacted] R: ANOXIC BRAIN INJURY S: 神経系障害 P: 脳損傷 L: Anoxic brain damage	E: 1558 L: 1 Day D: 1558 U: 1558	S: Severe C: No R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: DISCONTINUED STUDY	AE: No/No/No/No/No/No S: Yes, death of subject, hospitalization or prolonged hospitalization O: ACUTE RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY

$ Cerebral vascular accident or transient ischemic attack AE.
* Non-cardiac, non-CNS embolic or thrombotic event (i.e., deep vein thrombosis or pulmonary embolism) AE.
^ New or modified adverse events compared to the integrated summary of safety (R&D/20/1310).
# Subject prematurely discontinued.

Study Source	Subject Number	Rx Day of Onset	N: AE Serial Number R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 23.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent? D: Study Day since Dose of Study Drug U: Study Day of UPA Exposure	S: Severity C: AE Related to COVID-19 Infection R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	AE: Hepatic AE?/ Cardiac AE?/ Cerebral AE$?/Renal AE?/ Herpes Zoster Infection AE?/ Non-Cardiac AE*? S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality E: Sponsor Alternate Etiology
M14-234 SS2 Part 1, INV: [redacted] ([redacted]) TRT Sequence: IND: ABT494 45 mg QD/-, MN: ABT494 30 mg QD, LTE: ABT494 30 mg QD/- TRTA: ABT494 30 mg QD						
[redacted]#	Age:5[redacted] Sex:Male Race:MULTIPLE Weight:9[redacted].[redacted] kg					
	603 ^	N: [redacted] R: WORSENING OF COVID-19 INFECTION S: 感染症および寄生虫症 P: COVID-19 L: COVID-19	E: 619 L: 17 Days D: 603 U: 603	S: Severe C: Yes R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: Concomitant medication or therapy started	AE: No/No/No/No/No/No S: Yes, death of subject, hospitalization or prolonged hospitalization O: COVID-19

$ Cerebral vascular accident or transient ischemic attack AE.
* Non-cardiac, non-CNS embolic or thrombotic event (i.e., deep vein thrombosis or pulmonary embolism) AE.
^ New or modified adverse events compared to the integrated summary of safety (R&D/20/1310).
# Subject prematurely discontinued.

192

Study Source	Subject Number	Rx Day of Onset	N: AE Serial Number R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 23.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent? D: Study Day since Dose of Study Drug U: Study Day of UPA Exposure	S: Severity C: AE Related to COVID-19 Infection R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	AE: Hepatic AE?/ Cardiac AE?/ Cerebral AE$?/Renal AE?/ Herpes Zoster Infection AE?/ Non-Cardiac AE*? S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality E: Sponsor Alternate Etiology
M14-234 SS2 Part 1, INV: [redacted] ([redacted]) TRT Sequence: IND: ABT494 45 mg QD/-, MN: ABT494 30 mg QD, LTE: ABT494 30 mg QD/- TRTA: ABT494 30 mg QD						
[redacted]#	Age:5[redacted] Sex:Male Race:MULTIPLE Weight:9[redacted].[redacted] kg					
		619 ^	N: [redacted] R: PULMONARY THROMBOEMBOLISM S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: 肺塞栓症 L: Pulmonary thromboembolism	E: 619 L: 1 Day D: 619 U: 619	S: Severe C: Yes R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: NONE	AE: No/No/No/No/No/Yes S: Yes, death of subject O: COVID-19 A: NO REASONABLE POSSIBILITY

$ Cerebral vascular accident or transient ischemic attack AE.
* Non-cardiac, non-CNS embolic or thrombotic event (i.e., deep vein thrombosis or pulmonary embolism) AE.
^ New or modified adverse events compared to the integrated summary of safety (R&D/20/1310).
# Subject prematurely discontinued.

193

Study Source	Subject Number	Rx Day of Onset	N: AE Serial Number R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 23.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent? D: Study Day since Dose of Study Drug U: Study Day of UPA Exposure	S: Severity C: AE Related to COVID-19 Infection R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	AE: Hepatic AE?/ Cardiac AE?/ Cerebral AE$?/Renal AE?/ Herpes Zoster Infection AE?/ Non-Cardiac AE*? S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality E: Sponsor Alternate Etiology
M14-234 SS2 Part 1 & 2, INV: [redacted] ([redacted]) TRT Sequence: IND: Placebo QD/ABT494 45 mg QD, MN: Placebo QD, LTE: ABT494 15 mg QD/ABT494 30 mg QD TRTA: ABT494 30 mg QD						
[redacted]# Age:2[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:7[redacted]kg		766 ^	N: [redacted] R: EPITHELIOID ANGIOSARCOMA S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 血管肉腫 L: Angiosarcoma	E: 806 L: 41 Days D: 766 U: 709	S: Severe C: No R: REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: MULTIPLE (Concomitant medication or therapy started, DISCONTINUED STUDY, Other: HOSPITALIZATION)	AE: No/No/No/No/No/No S: Yes, death of subject, hospitalization or prolonged hospitalization A: NO REASONABLE POSSIBILITY

$ Cerebral vascular accident or transient ischemic attack AE.
* Non-cardiac, non-CNS embolic or thrombotic event (i.e., deep vein thrombosis or pulmonary embolism) AE.
^ New or modified adverse events compared to the integrated summary of safety (R&D/20/1310).
# Subject prematurely discontinued.

ABT494 = upadacitinib; CNS = central nervous system; IND = induction; INV = investigator; MN = maintenance; Rx = prescription; TRT = treatment; TRTA = actual treatment

Cross reference：ISS update Table 2.4__4.7.3

194

2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象

M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2，M14-234 試験 SS 3（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフまで），M14-675 試験，及び M14-533 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフまで）の重篤な有害事象の一覧表をそれぞれ表 2.7.4.7-39，表 2.7.4.7-40，表 2.7.4.7-41，表 2.7.4.7-42 及び表 2.7.4.7-43 に，M14-234 試験 SS 3（試験終了時まで）及び M14-533 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフまで）の重篤な有害事象の一覧表をそれぞれ表 2.7.4.7-110 及び表 2.7.4.7-111 に示す。重篤な有害事象の叙述を 2.7.6 項に示す。

2.7.4.2.1.7.1 導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団の重篤な有害事象の発現割合を ISS Table 2.4　1.3.5 に示す。

PC IND 集団では，重篤な有害事象の発現割合は 45 mg 併合群で 3.1%（22/719 例），プラセボ併合群で 5.8%（22/378 例）であった。重篤な有害事象の多くは発現被験者数が各併合群で 1 例であり，いずれかの併合群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg 併合群 1.1%［8 例］，プラセボ併合群 2.6%［10 例］，以下同順），虫垂炎（0.3%［2 例］，0%），大腸炎（0%，0.5%［2 例］）及び蜂巣炎（0%，0.5%［2 例］）であった。なお，45 mg 併合群で COVID-19 肺炎が 1 例に認められた（虫垂炎を発現した被験者及び COVID-19 肺炎を発現した被験者の詳細は，それぞれ 2.7.4.2.1.9.1 項及び 2.7.4.2.1.8.2.1 項参照）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団の重篤な有害事象の発現割合を J-ISS Table 2.4　1.3.5 J に示す。

PC IND 集団の日本人部分集団では，重篤な有害事象の発現割合は 45 mg 併合群で 5.1%（6/117 例），プラセボ併合群で 7.1%（4/56 例）であった。重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg 併合群 0.9%［1 例］，プラセボ併合群 3.6%［2 例］）を除き発現被験者数は各併合群で 1 例であった。

2.7.4.2.1.7.2 導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団の重篤な有害事象の発現割合を ISS Table 2.4　2.3.4 に，100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　2.3.5 に示す。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，重篤な有害事象の発現割合は 5.5%（7/127 例）であった。重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（2.4%［3 例］）を除き発現被験者数は 1 例であった。

重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 20.0 件/100 人年，延長治療期終了時までで 17.9 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では，重篤な有害事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__2.3.4_J）。

2.7.4.2.1.7.3 改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の重篤な有害事象の発現割合を ISS Table 2.4　3.3.6 に，100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　3.3.7 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，重篤な有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 8.4%（21/250 例），30 mg 併合群で 8.0%（20/251 例），プラセボ併合群で 9.4%（23/245 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0.8%［2 例］，30 mg 併合群 0.8%［2 例］，プラセボ併合群 2.0%［5 例］，以下同順），COVID-19 肺炎（0%，0.8%［2 例］，0.4%［1 例］），子宮頚部上皮異形成（0%，0.8%［2 例］，0%），肺塞栓症及び人工流産（各 0.8%［2 例］，0%，0%）並びに肺炎（0%，0%，1.2%［3 例］）であった。なお，プラセボ併合群で自殺念慮 1 例が認められ，ALL $TRT_{[subj]}$集団で認められた被験者と同一被験者であるため詳細は 2.7.4.2.1.7.4 項に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 13.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.6 件/100 人年，プラセボ併合群で 21.9 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 1.1 件/100 人年［2 件］，30 mg 併合群 1.0 件/100 人年［2 件］，プラセボ併合群 3.9 件/100 人年［5 件］，以下同順），COVID-19 肺炎（0 件/100 人年，1.0 件/100 人年［2 件］，0.8 件/100 人年［1 件］），子宮頚部上皮異形成（0 件/100 人年，1.0 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年），肺塞栓症及び人工流産（各 1.1 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年，0 件/100 人年）並びに肺炎（0 件/100 人年，0 件/100 人年，2.3 件/100 人年［3 件］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 9.5%（27/285 例），30 mg 併合群で 10.3%（30/291 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 1.1%［3 例］，30 mg 併合群 1.0%［3 例］，以下同順），COVID-19 肺炎（0.4%［1 例］，1.0%［3 例］），COVID-19 及び帯状疱疹（各 0.4%［1 例］，0.7%［2 例］），子宮頚部上皮異形成（0%，0.7%［2 例］）並びに肺塞栓症及び人工流産（各 0.7%［2 例］，0%）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 10.7 件/100 人年，30 mg 併合群で 11.2 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0.9 件/100 人年［3 件］，30 mg 併合群 1.0 件/100 人年［3 件］，以下同順），COVID-19 肺炎（0.3 件/100 人年［1 件］，1.0 件/100 人年［3 件］），COVID-19 及び帯状疱疹（各 0.3 件/100 人年［1 件］，0.7 件/100 人

年［2 件］），基底細胞癌及び子宮頚部上皮異形成（各 0 件/100 人年，0.7 件/100 人年［2 件］）並びに肺塞栓症及び人工流産（各 0.6 件/100 人年［2 件］，0 件/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重篤な有害事象の発現割合を J-ISS Table 2.4　3.3.6 J に，100 人年あたりの発現件数を J-ISS Table 2.4　3.3.7 J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，重篤な有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 6.7%（3/45 例），30 mg 併合群で 6.7%（3/45 例），プラセボ併合群で 12.2%（5/41 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0%，30 mg 併合群 0%，プラセボ併合群 4.9%［2 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 13.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 8.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 22.9 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 0 件/100 人年，プラセボ併合群 9.1 件/100 人年［2 件］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 6.5%（3/46 例），30 mg 併合群で 11.1%（6/54 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 0%，30 mg 併合群 3.7%［2 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 8.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.2 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 3.4 件/100 人年［2 件］）であった。

2.7.4.2.1.7.4　全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4-59 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 13.1 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 11.1 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した重篤な有害事象は，COVID-19 肺炎（45 mg/15 mg 併合群 0.4 件/100 人年［2 件］，45 mg/30 mg 併合群 1.4 件/100 人年［6 件］，以下同順），潰瘍性大腸炎（1.3 件/100 人年［6 件］，0.7 件/100 人年［3 件］），COVID-19 及び帯状疱疹（各 0.4 件/100 人年［2 件］，0.5 件/100 人年［2 件］），肺炎，低リン酸血症，基底細胞癌及び子宮頚部上皮異形成（各 0 件/100 人年，0.5 件/100 人年［2 件］），虫垂炎（0.6 件/100

人年［3 件］，0 件/100 人年）並びに慢性閉塞性肺疾患，肺塞栓症及び人工流産（各 0.4 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年）であった。

45 mg/プラセボ併合群の 1 例に自殺念慮 2 件及び企図的過量投与 1 件が，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群の 1 例に自殺企図 1 件が発現した（表 2.7.4-59 及び ISS Table 2.4　4.7.1）。詳細を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]（45 mg/プラセボ併合群）：3[redacted] 歳女性，双極性障害の既往歴があった。治験薬投与 167 日目，維持療法期にプラセボを投与中に，不安，うつ病，精神障害及び自殺念慮の重篤な有害事象を発現した。被験者は入院し，治験薬は休薬された。治験薬投与 484 日目，長期継続投与試験（M14-533 試験）でウパダシチニブ 15 mg を投与中に，家族及び男友達の問題を抱えた後，不安，うつ病，企図的過量投与及び自殺念慮の重篤な有害事象を発現した。治験薬は休薬されなかった。上述のすべての事象の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された。
- 被験者番号 [redacted]（< 45 mg/≤ 30 mg 併合群）：5[redacted] 歳男性，不安障害，不眠症及び胃食道逆流性疾患の既往歴があった。投与 484 日目，胃食道逆流性疾患に伴う重篤な慢性疼痛（PT：疼痛）に続発して重篤な自殺企図を発現した。被験者は長期継続投与試験（M14-533 試験）でウパダシチニブ 15 mg を投与されていた。当該事象により治験薬は休薬された。いずれの重篤な有害事象も，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。併用薬にはベンラファキシン及びアルプラゾラムが含まれた。

ALL TRT$_{[subj]}$集団では，全ウパダシチニブ併合群で重篤な肺塞栓症が 5 件，重篤な深部静脈血栓症が 4 件発現した（表 2.7.4-59，詳細は 2.7.4.2.1.9.14 項参照）。

日本人部分集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団の日本人部分集団の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-44 に示す。

ALL TRT$_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 7.2 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 12.0 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（45 mg/15 mg 併合群 0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 2.7 件/100 人年［2 件］）であった。

表 2.7.4-59. 重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数（ALL TRT[subj]集団）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=108.2)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0)	-------- Induction Dose = 45 mg QD [C] ------- UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	 UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=358.9)	 UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=466.1)	 UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=443.4)	 Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1)
	Events (E/100 PYs)							
Any adverse event	43 (35.7)	20 (18.5)	93 (15.9)	21 (87.2)	52 (14.5)	61 (13.1)	49 (11.1)	263 (14.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	0	0	2 (8.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.2)
貧血	1 (0.8)	0	0	2 (8.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
心臓障害	0	1 (0.9)	3 (0.5)	0	3 (0.8)	0	0	5 (0.3)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
不安定狭心症	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
心房細動	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	1 (<0.1)
心筋梗塞	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
心室性頻脈	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.1)
眼障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
白内障	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
胃腸障害	24 (19.9)	6 (5.5)	23 (3.9)	12 (49.8)	12 (3.3)	10 (2.1)	5 (1.1)	59 (3.2)
腹部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
腹痛	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)
下腹部痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
裂肛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
痔瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
大腸炎	5 (4.2)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	16 (13.3)	2 (1.8)	15 (2.6)	12 (49.8)	8 (2.2)	6 (1.3)	3 (0.7)	40 (2.2)
結腸異形成	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
横隔膜ヘルニア	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
糞塊	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
イレウス	0	1 (0.9)	1 (0.2)	0	0	0	0	2 (0.1)
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
腸閉塞	1 (0.8)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
大腸穿孔	1 (0.8)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
大腸ポリープ	0	3 (2.8)	0	0	0	0	0	3 (0.2)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=108.2)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=358.9)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=466.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=443.4)	Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1)
	Events (E/100 PYs)							
悪心	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
膵炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	5 (0.9)	1 (4.2)	2 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	8 (0.4)
胸痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.1)
医療機器に対する不耐性	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
異形成	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
疲労	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
倦怠感	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
疼痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
発熱	0	0	0	1 (4.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	0	2 (0.1)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.1)
肝炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
肝障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	10 (8.3)	2 (1.8)	24 (4.1)	3 (12.5)	14 (3.9)	22 (4.7)	19 (4.3)	75 (4.1)
腹部膿瘍	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
急性心内膜炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
虫垂炎	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0	3 (0.2)
細菌性関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
乳房膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
気管支炎	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)
感染性滑液包炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
COVID-19	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.5)	4 (0.2)
COVID-19肺炎	0	0	2 (0.3)	0	4 (1.1)	2 (0.4)	6 (1.4)	13 (0.7)
蜂巣炎	3 (2.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
感染性胆嚢炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)
デング熱	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
医療機器関連敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
腸球菌感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
大腸菌感染	1 (0.8)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
胃腸炎	1 (0.8)	0	4 (0.7)	0	0	0	0	4 (0.2)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=108.2)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=358.9)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=466.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=443.4)	Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1)
	Events (E/100 PYs)							
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)
消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
帯状疱疹	0	1 (0.9)	1 (0.2)	0	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.5)	6 (0.3)
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
耳帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
伝染性単核症	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.1)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
大腸感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
乳腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
筋膿瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
精巣炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
毛巣嚢胞	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
肺炎	0	0	3 (0.5)	0	4 (1.1)	0	2 (0.5)	6 (0.3)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
クリプトコッカス性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
ウイルス性肺炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
処置後感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
RSウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
敗血症	0	0	2 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.2)
副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
ウイルス感染	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.7)	1 (0.9)	6 (1.0)	0	3 (0.8)	4 (0.9)	1 (0.2)	15 (0.8)
挫傷	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
腓骨骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
消化管ストーマ壊死	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
手骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
股関節部骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
過量投与	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=108.2)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=358.9)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=466.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=443.4)	Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1)
	Events (E/100 PYs)							
処置後出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
術後イレウス	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
処置による腸管穿孔	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
肺挫傷	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
肋骨骨折	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
腱断裂	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
胸椎骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
脛骨骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
子宮穿孔	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	2 (1.7)	0	0	0	0	0	3 (0.7)	3 (0.2)
低アルブミン血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.1)
栄養障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.8)	5 (0.9)	0	3 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.5)	14 (0.8)
関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
背部痛	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.1)
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
軟骨軟化症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
椎間板障害	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
椎間板突出	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
骨壊死	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
四肢痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
脊柱変形	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
変形性脊椎症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=108.2)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=358.9)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=466.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=443.4)	Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1)
	Events (E/100 PYs)							
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (1.8)	2 (0.3)	0	2 (0.6)	3 (0.6)	7 (1.6)	15 (0.8)
結腸腺癌	0	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.1)
膵腺癌	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
基底細胞癌	0	1 (0.9)	0	0	0	0	2 (0.5)	3 (0.2)
浸潤性乳癌	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
前立腺癌	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
小細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
子宮頚部扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
精巣（純粋）セミノーマ	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
精巣癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
甲状腺腺腫	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
神経系障害	1 (0.8)	0	7 (1.2)	0	0	2 (0.4)	3 (0.7)	12 (0.7)
健忘	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
脳損傷	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
手根管症候群	1 (0.8)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
構語障害	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
頭痛	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.1)
ラクナ梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
片頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
発作様現象	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
失神	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
精神障害	0	0	2 (0.3)	0	7 (2.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	10 (0.5)
急性精神病	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
不安	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
うつ病	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.2)
精神障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	1 (<0.1)
自殺企図	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=108.2)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=358.9)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=466.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=443.4)	Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1)
	Events (E/100 PYs)							
腎および尿路障害	0	2 (1.8)	7 (1.2)	0	2 (0.6)	2 (0.4)	0	13 (0.7)
膀胱タンポナーデ	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
尿路結石	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
出血性膀胱炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
腎結石症	0	2 (1.8)	1 (0.2)	0	2 (0.6)	0	0	5 (0.3)
腎仙痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
尿管閉塞	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
尿管結石症	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.1)
尿閉	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.9)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.5)	5 (0.3)
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.1)
子宮頚部障害	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
子宮頚部の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
前立腺炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0	5 (0.9)	1 (4.2)	2 (0.6)	4 (0.9)	3 (0.7)	13 (0.7)
急性呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
喘息	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.1)
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
非感染性気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
肺塞栓症	1 (0.8)	0	2 (0.3)	1 (4.2)	0	2 (0.4)	0	5 (0.3)
肺腫瘤	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
結節性紅斑	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
脂肪織炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
壊疽性膿皮症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.1)
人工流産	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.1)
血管障害	1 (0.8)	2 (1.8)	2 (0.3)	2 (8.3)	0	1 (0.2)	0	6 (0.3)
深部静脈血栓症	0	2 (1.8)	1 (0.2)	1 (4.2)	0	0	0	3 (0.2)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=108.2)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=358.9)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=466.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=443.4)	Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1)
	Events (E/100 PYs)							
低血圧	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)
骨盤静脈血栓症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (<0.1)
静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

Cross reference：ISS Table 2.4　4.3.3

2.7.4.2.1.7.5 改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団

RESP MAIN 集団の重篤な有害事象の発現割合（更新）を ISS update Table 2.4　3.3.6 に，100 人年あたりの発現件数（更新）を ISS update Table 2.4　3.3.7 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，重篤な有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 8.4%（21/250 例），30 mg 併合群で 8.4%（21/251 例），プラセボ併合群で 9.4%（23/245 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0.4%［1 例］，30 mg 併合群 0.8%［2 例］，プラセボ併合群 2.0%［5 例］，以下同順），COVID-19 肺炎（0.4%［1 例］，0.8%［2 例］，0.4%［1 例］），クリプトコッカス性肺炎及び子宮頚部上皮異形成（各 0%，0.8%［2 例］，0%），肺塞栓症及び人工流産（各 0.8%［2 例］，0%，0%）並びに肺炎（0%，0%，1.2%［3 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 12.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 20.7 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0.5 件/100 人年［1 件］，30 mg 併合群 0.9 件/100 人年［2 件］，プラセボ併合群 3.7 件/100 人年［5 件］，以下同順），COVID-19 肺炎（0.5 件/100 人年［1 件］，0.9 件/100 人年［2 件］，0.7 件/100 人年［1 件］），クリプトコッカス性肺炎及び子宮頚部上皮異形成（各 0 件/100 人年，0.9 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年），肺塞栓症及び人工流産（各 1.0 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年，0 件/100 人年）並びに肺炎（0 件/100 人年，0 件/100 人年，2.2 件/100 人年［3 件］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 11.9%（34/285 例），30 mg 併合群で 13.7%（40/291 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 1.1%［3 例］，30 mg 併合群 1.7%［5 例］，以下同順），潰瘍性大腸炎（1.1%［3 例］，1.4%［4 例］），肺塞栓症（1.1%［3 例］，1.0%［3 例］），COVID-19（0.7%［2 例］，1.0%［3 例］），帯状疱疹（0.4%［1 例］，1.0%［3 例］），肛門膿瘍（0.4%［1 例］，0.7%［2 例］），クリプトコッカス性肺炎及び子宮頚部上皮異形成（各 0%，0.7%［2 例］）並びにクロストリジウム・ディフィシレ感染及び人工流産（各 0.7%［2 例］，0%）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 10.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 13.2 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0.7 件/100 人年［3 件］，30 mg 併合群 1.2 件/100 人年［5 件］，以下同順），潰瘍性大腸炎（0.7 件/100 人年［3 件］，0.9 件/100 人年［4 件］），肺塞栓症（0.7 件/100 人年［3 件］，0.7 件/100 人年［3 件］），COVID-19（0.5 件/100 人年［2 件］，0.7 件/100 人年［3 件］），帯状疱疹（0.2 件/100 人年［1 件］，0.7 件/100 人年［3 件］），肛門膿瘍（0.2 件/100 人年［1 件］，0.5 件/100 人年［2 件］），

痔瘻，クリプトコッカス性肺炎，基底細胞癌及び子宮頚部上皮異形成（各 0 件/100 人年，0.5 件/100 人年［2 件］）並びにクロストリジウム・ディフィシレ感染及び人工流産（各 0.5 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年）であった。

自殺に関連する重篤な有害事象は，プラセボ併合群で自殺念慮 1 例が認められた。申請時データカットオフ以降に新たに発現した自殺に関連する重篤な有害事象は，いずれの併合群でも認められなかった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の重篤な有害事象の発現割合（更新）を J-ISS update Table 2.4　3.3.6 J に，100 人年あたりの発現件数（更新）を J-ISS update Table 2.4　3.3.7 J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，重篤な有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 6.7%（3/45 例），30 mg 併合群で 6.7%（3/45 例），プラセボ併合群で 12.2%（5/41 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0%，30 mg 併合群 0%，プラセボ併合群 4.9%［2 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 12.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 7.4 件/100 人年，プラセボ併合群で 21.5 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 0 件/100 人年，プラセボ併合群 8.6 件/100 人年［2 件］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 8.7%（4/46 例），30 mg 併合群で 16.7%（9/54 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 0%，30 mg 併合群 3.7%［2 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 7.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.9 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 2.4 件/100 人年［2 件］）であった。

2.7.4.2.1.7.6　全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4-60 に示す。

ALL TRT$_{[subj]}$集団では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 13.3 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 12.3 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した重篤な有害事象は，COVID-19 肺炎

（45 mg/15 mg 併合群 1.1 件/100 人年［7 件］，45 mg/30 mg 併合群 1.4 件/100 人年［8 件］，以下同順），潰瘍性大腸炎（1.0 件/100 人年［6 件］，0.7 件/100 人年［4 件］），COVID-19（0.6 件/100 人年［4 件］，0.7 件/100 人年［4 件］），肺塞栓症（0.6 件/100 人年［4 件］，0.5 件/100 人年［3 件］），帯状疱疹（0.3 件/100 人年［2 件］，0.5 件/100 人年［3 件］），肛門膿瘍（0.2 件/100 人年［1 件］，0.3 件/100 人年［2 件］），痔瘻，肺炎，クリプトコッカス性肺炎，低リン酸血症，基底細胞癌及び子宮頚部上皮異形成（各 0 件/100 人年，0.3 件/100 人年［2 件］），虫垂炎（0.6 件/100 人年［4 件］，0.2 件/100 人年［1 件］）並びにクロストリジウム・ディフィシレ感染，慢性閉塞性肺疾患及び人工流産（0.3 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年）であった。

自殺に関連する重篤な有害事象は，45 mg/プラセボ併合群の 1 例に自殺念慮 2 件及び企図的過量投与 1 件が，＜45 mg/≦30 mg 併合群の 1 例に自殺企図 1 件が発現した。申請時データカットオフ以降に新たに発現した自殺に関連する重篤な有害事象は，いずれの併合群でも認められなかった。

ALL TRT$_{[subj]}$集団では，全ウパダシチニブ併合群で重篤な肺塞栓症が 7 件，重篤な深部静脈血栓症が 4 件発現した（表 2.7.4-60，詳細は 2.7.4.2.1.9.14 項参照）。

日本人部分集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団の日本人部分集団の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-112 に示す。

ALL TRT$_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 8.1 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 12.9 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（45 mg/15 mg 併合群 0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 2.0 件/100 人年［2 件］）であった。

表 2.7.4-60. 重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数（ALL TRT[subj]集団，更新）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5)	-------- Induction Dose = 45 mg QD [C] ------- UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	 UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5)	 UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4)	 UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7)	 Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2)
	Events (E/100 PYs)							
Any adverse event	44 (33.5)	21 (16.8)	109 (15.6)	21 (87.2)	66 (13.8)	83 (13.3)	73 (12.3)	337 (14.3)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	0	0	2 (8.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.2)
貧血	1 (0.8)	0	0	2 (8.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
小球性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
心臓障害	0	1 (0.8)	4 (0.6)	0	5 (1.0)	2 (0.3)	0	10 (0.4)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
不安定狭心症	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
心房細動	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	1 (<0.1)
完全房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
心膜炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
心室性頻脈	0	0	3 (0.4)	0	0	0	0	3 (0.1)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
眼障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.1)
無水晶体眼	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
白内障	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
角膜浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
胃腸障害	24 (18.3)	7 (5.6)	27 (3.9)	12 (49.8)	15 (3.1)	10 (1.6)	10 (1.7)	70 (3.0)
腹部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
腹痛	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0	2 (<0.1)
下腹部痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
裂肛	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
痔瘻	0	0	0	0	0	0	2 (0.3)	2 (<0.1)
大腸炎	5 (3.8)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	16 (12.2)	2 (1.6)	18 (2.6)	12 (49.8)	10 (2.1)	6 (1.0)	4 (0.7)	44 (1.9)
結腸異形成	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2)
	Events (E/100 PYs)							
横隔膜ヘルニア	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
糞塊	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃炎	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
イレウス	0	1 (0.8)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	3 (0.1)
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)	3 (0.1)
腸閉塞	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
大腸穿孔	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
大腸ポリープ	0	4 (3.2)	0	0	0	0	0	4 (0.2)
悪心	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
膵炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
埋伏歯	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
嘔吐	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	5 (0.7)	1 (4.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	8 (0.3)
胸痛	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	2 (<0.1)
医療機器に対する不耐性	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
異形成	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
疲労	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
倦怠感	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
疼痛	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
発熱	0	0	0	1 (4.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (<0.1)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.1)
胆嚢炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
肝炎	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
肝障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	10 (7.6)	2 (1.6)	27 (3.9)	3 (12.5)	15 (3.1)	34 (5.5)	27 (4.6)	99 (4.2)
腹部膿瘍	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
急性心内膜炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.1)
虫垂炎	0	0	0	0	0	4 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.2)
細菌性関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
乳房膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
気管支炎	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0	2 (<0.1)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2)
	Events (E/100 PYs)							
感染性滑液包炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
COVID-19	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	4 (0.6)	4 (0.7)	10 (0.4)
COVID-19肺炎	0	0	2 (0.3)	0	4 (0.8)	7 (1.1)	8 (1.4)	20 (0.9)
蜂巣炎	3 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
感染性胆嚢炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0	0	2 (0.3)	0	3 (0.1)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
デング熱	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
医療機器関連敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
腸球菌感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
大腸菌感染	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
胃腸炎	1 (0.8)	0	4 (0.6)	0	0	0	0	4 (0.2)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)
消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
帯状疱疹	0	1 (0.8)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.5)	7 (0.3)
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
耳帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
伝染性単核症	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (<0.1)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
大腸感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
乳腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
筋膿瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
精巣炎	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
毛巣嚢胞	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肺炎	0	0	3 (0.4)	0	4 (0.8)	0	2 (0.3)	6 (0.3)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
クリプトコッカス性肺炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.3)	2 (<0.1)
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
ウイルス性肺炎	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
処置後感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
術後創感染	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
腎盂腎炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
直腸膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
RSウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2)
	Events (E/100 PYs)							
敗血症	0	0	2 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.1)
副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (<0.1)
ウイルス感染	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.5)	1 (0.8)	6 (0.9)	0	4 (0.8)	5 (0.8)	1 (0.2)	17 (0.7)
挫傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
腓骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
消化管ストーマ壊死	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
手骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
股関節部骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
過量投与	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
処置後出血	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
術後イレウス	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
処置による腸管穿孔	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
肺挫傷	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
橈骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
肋骨骨折	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
腱断裂	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
胸椎骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
脛骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (<0.1)
子宮穿孔	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	2 (1.5)	0	0	0	0	0	3 (0.5)	3 (0.1)
低アルブミン血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)	2 (<0.1)
栄養障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2)
	Events (E/100 PYs)							
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.6)	4 (0.6)	0	4 (0.8)	2 (0.3)	2 (0.3)	13 (0.6)
関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
背部痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
軟骨軟化症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
椎間板障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
椎間板突出	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	1 (<0.1)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
骨壊死	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
四肢痛	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
脊柱変形	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
変形性脊椎症	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (1.6)	4 (0.6)	0	4 (0.8)	3 (0.5)	7 (1.2)	19 (0.8)
結腸腺癌	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (<0.1)
膵腺癌	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
エナメル上皮腫	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
血管肉腫	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
肛門性器疣贅	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
基底細胞癌	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.3)	3 (0.1)
乳癌	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
浸潤性乳癌	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
前立腺癌	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
小細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
子宮頚部扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
精巣（純粋）セミノーマ	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
精巣癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
甲状腺腺腫	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2)
	Events (E/100 PYs)							
神経系障害	2 (1.5)	0	7 (1.0)	0	2 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.8)	16 (0.7)
健忘	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
脳損傷	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
手根管症候群	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
大脳障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
頚髄圧迫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
構語障害	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
頭痛	1 (0.8)	0	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (<0.1)
ラクナ梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
片頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
脊髄症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
発作様現象	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
失神	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	2 (<0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
自然流産	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
精神障害	0	0	5 (0.7)	0	7 (1.5)	5 (0.8)	2 (0.3)	15 (0.6)
急性精神病	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
不安	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.1)
双極1型障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
うつ病	0	0	4 (0.6)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	7 (0.3)
薬物依存	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
精神障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	1 (<0.1)
自殺企図	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
腎および尿路障害	0	2 (1.6)	8 (1.1)	0	2 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)	16 (0.7)
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
膀胱タンポナーデ	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
膀胱結石	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
尿路結石	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
出血性膀胱炎	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
腎結石症	0	2 (1.6)	1 (0.1)	0	2 (0.4)	0	0	5 (0.2)
腎仙痛	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (<0.1)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2)
	Events (E/100 PYs)							
尿管閉塞	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
尿管結石症	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (<0.1)
尿閉	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.8)	3 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)	9 (0.4)
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	0	0	2 (0.3)	2 (<0.1)
子宮頚部障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
子宮頚部の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
子宮内膜症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
前立腺炎	0	0	3 (0.4)	0	0	0	0	3 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0	5 (0.7)	1 (4.2)	3 (0.6)	6 (1.0)	5 (0.8)	18 (0.8)
急性呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
喘息	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (<0.1)
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
非感染性気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
胸水	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
肺塞栓症	1 (0.8)	0	2 (0.3)	1 (4.2)	0	4 (0.6)	3 (0.5)	10 (0.4)
肺腫瘤	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
結節性紅斑	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
脂肪織炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
壊疽性膿皮症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	1 (0.1)	0	0	2 (0.3)	0	3 (0.1)
人工流産	0	0	1 (0.1)	0	0	2 (0.3)	0	3 (0.1)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4)	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2)
	Events (E/100 PYs)							
血管障害	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (0.3)	2 (8.3)	0	1 (0.2)	0	6 (0.3)
深部静脈血栓症	0	2 (1.6)	1 (0.1)	1 (4.2)	0	0	0	3 (0.1)
低血圧	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)
骨盤静脈血栓症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (<0.1)
静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

Cross reference：ISS update Table 2.4　4.3.3

2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.8.1 投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.1.1 導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団の投与中止に至った有害事象の発現割合を ISS Table 2.4　1.3.8 に示す。

PC IND 集団では，投与中止に至った有害事象の発現割合は 45 mg 併合群で 2.4%（17/719 例），プラセボ併合群で 7.1%（27/378 例）であった。投与中止に至った有害事象の多くは発現被験者数が各併合群で 1 例であり，いずれかの併合群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg 併合群 1.0%［7 例］，プラセボ併合群 4.8%［18 例］，以下同順），リンパ球減少症（0.3%［2 例］，0%）及び大腸炎（0%，0.5%［2 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投与中止に至った有害事象の発現割合を J-ISS Table 2.4　1.3.8 J に示す。

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与中止に至った有害事象の発現割合は 45 mg 併合群で 5.1%（6/117 例），プラセボ併合群で 7.1%（4/56 例）であった。投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg 併合群 1.7%［2 例］，プラセボ併合群 7.1%［4 例］）を除き発現被験者数は各併合群で 1 例であった。

2.7.4.2.1.8.1.2 導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団の投与中止に至った有害事象の発現割合を ISS Table 2.4　2.3.10 に，100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　2.3.11 に示す。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，投与中止に至った有害事象の発現割合は 1.6%（2/127 例）であった。発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（1.6%［2 例］）であった。

投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，延長治療期終了時までで 5.1 件/100 人年であり，導入療法期終了時まででは認められなかった。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団では，投与中止に至った有害事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4　2.3.10 J）。

2.7.4.2.1.8.1.3 改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の投与中止に至った有害事象の発現割合を ISS Table 2.4　3.3.12 に，100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　3.3.13 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与中止に至った有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 2.0%（5/250 例），30 mg 併合群で 4.8%（12/251 例），プラセボ併合群で 10.2%（25/245 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0%，30 mg 併合群 1.2%［3 例］，プラセボ併合群 5.3%［13 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 20.3 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 1.5 件/100 人年［3 件］，プラセボ併合群 10.1 件/100 人年［13 件］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，投与中止に至った有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 4.2%（12/285 例），30 mg 併合群で 5.5%（16/291 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 1.4%［4 例］，30 mg 併合群 1.4%［4 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.3 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 1.3 件/100 人年［4 件］，30 mg 併合群 1.3 件/100 人年［4 件］）であった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の投与中止に至った有害事象の発現割合を J-ISS Table 2.4　3.3.12 J に，100 人年あたりの発現件数を J-ISS Table 2.4　3.3.13 J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与中止に至った有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 4.4%（2/45 例），プラセボ併合群で 9.8%（4/41 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0%，30 mg 併合群 0%，プラセボ併合群 4.9%［2 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 5.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.4 件/100 人年，プラセボ併合群で 18.3 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 0 件/100 人年，プラセボ併合群 9.1 件/100 人年［2 件］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与中止に至った有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/46 例），30 mg 併合群で 5.6%（3/54 例）であった。発現した投与中止に至った有害事象は，15 mg 併合群では細菌性関節炎及び脂肪織炎（各 2.2%［1 例］），30 mg 併合群では帯状疱疹，肺炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1.9%［1 例］）であり，2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.1 件/100 人年であった。発現した投与中止に至った有害事象は，15 mg 併合群では細菌性関節炎及び脂肪織炎（各 1.6 件/100 人年［1 件］），30 mg 併合群では帯状疱疹，肺炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1.7 件/100 人年［1 件］）であり，2 件以上発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.8.1.4 全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-45 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 5.1 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 4.7 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg/15 mg 併合群 1.7 件/100 人年［8 件］，45 mg/30 mg 併合群 0.5 件/100 人年［2 件］）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投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-46 に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 5.3 件/100 人年であった。発現した投与中止に至った有害事象は，45 mg/15 mg 併合群では細菌性関節炎及び脂肪織炎（各 1.2 件/100 人年［1 件］），45 mg/30 mg 併合群では肝機能異常，帯状疱疹，肺炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1.3 件/100 人年［1 件］）であり，45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.8.1.5 改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団

RESP MAIN 集団の投与中止に至った有害事象の発現割合（更新）を ISS update Table 2.4 3.3.12 に，100 人年あたりの発現件数（更新）を ISS update Table 2.4 3.3.13 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与中止に至った有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 2.0%（5/250 例），30 mg 併合群で 6.8%（17/251 例），プラセボ併合群で 10.2%（25/245 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0%，30 mg 併合群 1.2%［3 例］，プラセボ併合群 5.3%［13 例］，以下同順），並びに帯状疱疹及びクリプトコッカス性肺炎（各 0%，0.8%［2 例］，0%）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 8.2 件/100 人年，プラセボ併合群で 19.3 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 1.4 件/100 人年［3 件］，プラセボ併合群 9.6 件/100 人年［13 件］，以下同順），並び帯状疱疹及びクリプトコッカス性肺炎（各 0 件/100 人年，0.9 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，投与中止に至った有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 5.3%（15/285 例），30 mg 併合群で 10.0%（29/291 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 1.4%［4 例］，30 mg 併合群 2.1%［6 例］，以下同順），肺塞栓症（0%，1.0%［3 例］），並びに帯状疱疹，クリプトコッカス性肺炎及び深部静脈血栓症（各 0%，0.7%［2 例］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 8.2 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 1.0 件/100 人年［4 件］，30 mg 併合群 1.4 件/100 人年［6 件］，以下同順），肺塞栓症（0 件/100 人年，0.7 件/100 人年［3 件］），並びに帯状疱疹，クリプトコッカス性肺炎及び深部静脈血栓症（各 0 件/100 人年，0.5 件/100 人年［2 件］）であった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の投与中止に至った有害事象の発現割合（更新）を J-ISS update Table 2.4 3.3.12 J に，100 人年あたりの発現件数（更新）を J-ISS update Table 2.4 3.3.13 J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与中止に至った有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 8.9%（4/45 例），プラセボ併合群で 9.8%（4/41 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，

帯状疱疹（15 mg 併合群 0%，30 mg 併合群 4.4%［2 例］，プラセボ併合群 0%，以下同順）及び潰瘍性大腸炎（0%，0%，4.9%［2 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.8 件/100 人年，30 mg 併合群で 12.4 件/100 人年，プラセボ併合群で 17.2 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 5.0 件/100 人年［2 件］，プラセボ併合群 0 件/100 人年，以下同順）及び潰瘍性大腸炎（0 件/100 人年，0 件/100 人年，8.6 件/100 人年［2 件］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与中止に至った有害事象の発現割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 14.8%（8/54 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 0%，30 mg 併合群 3.7%［2 例］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.7 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.9 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 2.4 件/100 人年［2 件］）であった。

2.7.4.2.1.8.1.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団

ALL TRT[subj]集団の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-113 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 5.1 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 7.3 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg/15 mg 併合群 1.3 件/100 人年［8 件］，45 mg/30 mg 併合群 0.8 件/100 人年［5 件］，以下同順），肺塞栓症（0 件/100 人年，0.5 件/100 人年［3 件］），帯状疱疹（0.2 件/100 人年［1 件］，0.3 件/100 人年［2 件］）並びにクリプトコッカス性肺炎及び深部静脈血栓症（0 件/100 人年，0.3 件/100 人年［2 件］）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投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-114 に示す。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 3.6 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 9.9 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した投与中止に至った有

害事象は，帯状疱疹（45 mg/15 mg 併合群 0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 2.0 件/100 人年［2 件］）であった。

2.7.4.2.1.8.2 COVID-19 関連事象

COVID-19 関連事象の定義については，2.7.4.1.1.2.2 項に記載した。

2.7.4.2.1.8.2.1 導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，COVID-19 関連事象は 45 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-675 試験）に認められた。この被験者は 3[redacted] 歳女性，投与 19 日目に COVID-19 肺炎（PT）の重篤な有害事象を発現したため，治験薬を休薬した。当該事象は投与 29 日目に回復した。治験責任医師は，当該事象の治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した（ISS Table 2.4　1.3.3 及び Table 2.4　1.9.1）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，COVID-19 関連事象は認められなかった（表 2.7.4-29）。

2.7.4.2.1.8.2.2 導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，延長治療期に COVID-19 関連事象は 1 例（COVID-19［PT］）に発現した（表 2.7.4-32）。当該事象は非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった（ISS Table 2.4　2.3.3，Table 2.4　2.3.4 及び Table 2.4　2.3.10）。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団では，COVID-19 関連事象は認められなかった（表 2.7.4-33）。

2.7.4.2.1.8.2.3 改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，COVID-19 関連事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 7.8 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　3.3.4）。いずれかの併合群で 5.0 件/100 人年以上であった事象は，COVID-19（PT）（15 mg 併合群 2.2 件/100 人年，30 mg 併合群 4.0 件/100 人年，プラセボ併合群 7.0 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，COVID-19 関連事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 7.2 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　3.3.4）。いずれの併合群でも，最も多く発現した事象は COVID-19（PT）（15 mg 併合群 2.8 件/100 人年，30 mg 併合群 5.6 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な COVID-19 肺炎（PT）が 4 件（15 mg 併合群で 1 件，30 mg 併合群で 3 件），重篤な COVID-19（PT）が 3 件（15 mg 併合群で 1 件，30 mg 併合群で 2 件）発現した（表 2.7.4-82）。これら 7 件は，1 件（被験者番号 [redacted]）を除いていずれも治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された（ISS Table 2.4　3.9.1）。重篤な COVID-19 関連事象を発現した被験者のほとんどが，COVID-19 重症化のリスク因子を 1 つ以上有していた（例：過体重，65 歳以上，喫煙，喘息，前糖尿病，高脂血症，高血圧，アテローム性動脈硬化症及び冠動脈性心疾患の既往歴）。1 例（被験者番号 [redacted]）は，3[redacted] 歳男性，維持療法期にウパダシチニブ 30 mg を投与され，ウパダシチニブの投与 169 日目に COVID-19 肺炎（PT）により治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4　3.8.2）。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，COVID-19 関連事象は認められなかった（表 2.7.4-38）。

2.7.4.2.1.8.2.4　全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団では，COVID-19 関連事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 4.1 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 7.0 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.3.2）。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 5.0 件/100 人年以上であった COVID-19 関連事象は，COVID-19（PT）（45 mg/15 mg 併合群 2.8 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 5.0 件/100 人年）であった。

重篤な COVID-19 肺炎（PT）及び COVID-19（PT）のうち，半数以上の事象は治験薬との因果関係を治験責任医師により「関連なし」と判断され，これらの事象を発現した被験者のうち 1 例（被験者番号 [redacted]，上述の RESP MAIN 集団の被験者と同一被験者）は，COVID-19 肺炎（PT）により治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4　4.8.1 及び Table 2.4　4.7.2）。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，COVID-19 関連事象は認められなかった（表 2.7.4-43）。

2.7.4.2.1.8.2.5 改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，COVID-19 関連事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.9 件/100 人年，プラセボ併合群で 6.7 件/100 人年であった（ISS update Table 2.4　3.3.4）。いずれかの併合群で 5.0 件/100 人年以上であった事象は，COVID-19（PT）（15 mg 併合群 2.5 件/100 人年，30 mg 併合群 5.0 件/100 人年，プラセボ併合群 5.9 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，COVID-19 関連事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 5.6 件/100 人年，30 mg 併合群で 8.9 件/100 人年であった（ISS update Table 2.4__3.3.4）。いずれの併合群でも，最も多く発現した事象は COVID-19（PT）（15 mg 併合群 3.9 件/100 人年，30 mg 併合群 7.1 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な COVID-19 肺炎（PT）が 8 件（15 mg 併合群で 3 件，30 mg 併合群で 5 件），重篤な COVID-19（PT）が 5 件（15 mg 併合群で 2 件，30 mg 併合群で 3 件）発現した（表 2.7.4-84）。これら 13 件は，1 件（被験者番号 [redacted]）を除いていずれも治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された（ISS update Table 2.4　3.9.1）。これら 13 件のうち，重篤な COVID-19 肺炎（PT）2 件（15 mg 併合群 1 件，［被験者番号 [redacted]］，30 mg 併合群 1 件［被験者番号 [redacted]］）は治験薬の投与中止に至った（ISS update Table 2.4　3.8.2）。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，COVID-19 関連事象は認められなかった（表 2.7.4-49）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，COVID-19 関連事象の 100 人年あたりの発現件数は，30 mg 併合群で 1.2 件/100 人年（1 件）であり，15 mg 併合群では認められなかった（表 2.7.4-50）。30 mg 併合群で発現した事象は COVID-19 肺炎（PT）であり（表 2.7.4.7-99），重篤，高度及び投与中止に至った事象ではなかった（J-ISS update Table 2.4　3.3.7 J，Table 2.4　3.3.9 J 及び Table 2.4　3.3.13 J）。

2.7.4.2.1.8.2.6 全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，COVID-19 関連事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 6.1 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 8.4 件/100 人年であった（ISS update Table 2.4　4.3.2）。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 5.0 件/100 人年以上であった COVID-19 関連事象は，COVID-19（PT）（45 mg/15 mg 併合群 4.2 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 6.4 件/100 人年）であった。

重篤な COVID-19 肺炎（PT）及び COVID-19（PT）のうち，半数以上の事象は治験薬との因果関係を治験責任医師により「関連なし」と判断され，これらの事象を発現した被験者のうち 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]，上述の RESP MAIN 集団の被験者と同一被験者）は，COVID-19 肺炎（PT）により治験薬の投与中止に至った（ISS update Table 2.4　4.8.1 及び Table 2.4　4.7.2）。

45 mg/30 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は，COVID-19（PT）により死亡した（表 2.7.4-58）。本被験者の詳細は 2.7.4.2.1.6.6 項に示す。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，COVID-19 関連事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/30 mg 併合群で 2.0 件/100 人年（2 件），全ウパダシチニブ併合群で 0.6 件/100 人年（2 件）であり，その他の併合群では認められなかった（表 2.7.4-54）。45 mg/30 mg 併合群で発現した事象は COVID-19（PT）及び COVID-19 肺炎（PT）（各 1 件）であり（表 2.7.4.7-102），このうち COVID-19（PT）は重篤であった（表 2.7.4.7-112）。いずれも高度及び投与中止に至った事象ではなかった（J-ISS update Table 2.4　4.3.4 J 及び表 2.7.4.7-114）。

2.7.4.2.1.9　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，安全性併合解析対象データから抽出又は判定した特に注目すべき有害事象の結果を示す（特に注目すべき有害事象の定義については 2.7.4.1.1.2.2 項の表 2.7.4-7 を参照）。

申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象に関して，RESP MAIN 集団では Cohort 1 及び 3 のすべての特に注目すべき有害事象について記載し，ALL TRT[subj]集団では特に注目すべき有害事象のうち消化管穿孔，悪性腫瘍，MACE 及び血栓症について記載した。

特に注目すべき有害事象の概要表を以下のとおり示す。

	全体集団	日本人部分集団
特に注目すべき有害事象の概要表		
PC-IND 集団		
発現割合	表 2.7.4-61	表 2.7.4-63
発現件数/100 人年	表 2.7.4-62	表 2.7.4-64
発現被験者数/100 人年	表 2.7.4.7-47	表 2.7.4.7-48
EXT IND 集団		
発現割合	表 2.7.4-65	表 2.7.4-67
発現件数/100 人年	表 2.7.4-66	表 2.7.4-68
発現被験者数/100 人年	表 2.7.4.7-49	表 2.7.4.7-50
RESP MAIN 集団		
発現割合	表 2.7.4-69	表 2.7.4-71

225

	全体集団	日本人部分集団
発現件数/100 人年	表 2.7.4-70	表 2.7.4-72
発現件数/100 人年（3 ヵ月間隔）	表 2.7.4.7-51	---
発現被験者数/100 人年	表 2.7.4.7-52	表 2.7.4.7-53
ALL TRT[subj]集団		
発現割合	---	---
発現件数/100 人年	表 2.7.4-73	表 2.7.4-74
発現件数/100 人年（45 mg/15−30 mg 併合群）	---	表 2.7.4.7-55
発現被験者数/100 人年	表 2.7.4.7-54	表 2.7.4.7-56
RESP MAIN 集団（更新）		
発現割合	表 2.7.4-75	表 2.7.4-77
発現件数/100 人年	表 2.7.4-76	表 2.7.4-78
発現件数/100 人年（3 ヵ月間隔）	表 2.7.4.7-115	---
発現被験者数/100 人年	表 2.7.4.7-116	表 2.7.4.7-117
ALL TRT[subj]集団（更新）		
発現割合	---	---
発現件数/100 人年	表 2.7.4-79	表 2.7.4-80
発現件数/100 人年（45 mg/15−30 mg 併合群）	---	表 2.7.4.7-119
発現被験者数/100 人年	表 2.7.4.7-118	表 2.7.4.7-120
重篤な特に注目すべき有害事象の概要表		
PC-IND 集団		
発現割合	ISS Table 2.4　1.2.4	J-ISS Table 2.4　1.2.4_J
発現件数/100 人年	ISS Table 2.4　1.2.5	J-ISS Table 2.4　1.2.5_J
発現被験者数/100 人年	ISS Table 2.4　1.2.6	J-ISS Table 2.4　1.2.6_J
EXT IND 集団		
発現割合	ISS Table 2.4　2.2.4	J-ISS Table 2.4　2.2.4_J
発現件数/100 人年	ISS Table 2.4　2.2.5	J-ISS Table 2.4　2.2.5_J
発現被験者数/100 人年	ISS Table 2.4　2.2.6	J-ISS Table 2.4　2.2.6_J
RESP MAIN 集団		
発現割合	ISS Table 2.4　3.2.4	J-ISS Table 2.4　3.2.4_J
発現件数/100 人年	ISS Table 2.4　3.2.5	J-ISS Table 2.4　3.2.5_J
発現被験者数/100 人年	ISS Table 2.4　3.2.6	J-ISS Table 2.4　3.2.6_J
ALL TRT[subj]集団		
発現割合	---	---
発現件数/100 人年	ISS Table 2.4　4.2.3	J-ISS Table 2.4　4.2.3_J
発現被験者数/100 人年	ISS Table 2.4　4.2.4	J-ISS Table 2.4　4.2.4_J

	全体集団	日本人部分集団
RESP MAIN 集団（更新）		
発現割合	ISS update Table 2.4 3.2.4	J-ISS update Table 2.4 3.2.4 J
発現件数/100 人年	ISS update Table 2.4 3.2.5	J-ISS update Table 2.4 3.2.5 J
発現被験者数/100 人年	ISS update Table 2.4 3.2.6	J-ISS update Table 2.4 3.2.6 J
ALL $TRT_{[subj]}$集団（更新）		
発現割合	---	---
発現件数/100 人年	ISS update Table 2.4 4.2.3	J-ISS update Table 2.4 4.2.3 J
発現被験者数/100 人年	ISS update Table 2.4 4.2.4	J-ISS update Table 2.4 4.2.4 J

表 2.7.4-61. 特に注目すべき有害事象の概要（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 serious infections	5 (1.3) [1.2]	9 (1.3) [1.3]	0.1 (-1.4, 1.5)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (0.3) [0.2]	3 (0.4) [0.4]	0.2 (-0.6, 1.1)
Any active tuberculosis	0	0	0.0
Any herpes zoster	0	4 (0.6) [0.6]	0.6 (-0.2, 1.4)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
Any anemia	21 (5.6) [5.6]	25 (3.5) [3.4]	-2.2 (-4.9, 0.6)
Any neutropenia	1 (0.3) [0.3]	33 (4.6) [4.6]	4.3 (2.6, 6.0)
Any lymphopenia	2 (0.5) [0.5]	18 (2.5) [2.5]	2.0 (0.5, 3.5)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	5 (1.3) [1.4]	37 (5.1) [5.2]	3.8 (1.7, 5.9)
Any hepatic disorder	9 (2.4) [2.4]	25 (3.5) [3.6]	1.2 (-1.0, 3.3)
Any renal dysfunction	0	0	0.0
Any malignancy	0	0	0.0
Any malignancies excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0.0
Any NMSC	0	0	0.0
Any lymphoma	0	0	0.0
Any adjudicated MACE *	0	0	0.0
Any adjudicated VTE **	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.2]	-0.1 (-1.0, 0.7)

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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

Cross reference：ISS Table 2.4__1.2.1

表 2.7.4-62. 特に注目すべき有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，PC IND 集団）

	Placebo (N=378) (PYs=55.7) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 45 mg QD (N=719) (PYs=109.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
Any serious infections	6 (10.8) [10.1]	10 (9.1) [9.5]	-0.6 (-10.8, 9.5)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (1.8) [1.3]	3 (2.7) [2.7]	1.3 (-2.7, 5.4)
Any active tuberculosis	0	0	0.0
Any herpes zoster	0	5 (4.5) [4.7]	4.7 (0.6, 8.8)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	1 (1.8) [1.8]	0	-1.8 (-5.4, 1.7)
Any anemia	22 (39.5) [40.0]	27 (24.6) [24.2]	-15.8 (-35.0, 3.3)
Any neutropenia	1 (1.8) [1.9]	35 (31.8) [31.7]	29.8 (18.6, 40.9)
Any lymphopenia	3 (5.4) [5.5]	22 (20.0) [20.0]	14.5 (4.0, 25.0)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	5 (9.0) [9.4]	41 (37.3) [37.7]	28.3 (14.1, 42.5)
Any hepatic disorder	18 (32.3) [32.5]	35 (31.8) [32.5]	0.0 (-18.5, 18.6)
Any renal dysfunction	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.
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. SSA = Study-size adjusted.

Cross reference：ISS Table 2.4__1.2.2

表 2.7.4-63. 特に注目すべき有害事象の概要（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 serious infections	0	2 (1.7) [1.6]	1.6 (-2.8, 6.1)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
Any active tuberculosis	0	0	0.0
Any herpes zoster	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	0	0.0
Any anemia	4 (7.1) [8.0]	4 (3.4) [3.3]	-4.7 (-12.7, 3.3)
Any neutropenia	0	14 (12.0) [12.1]	12.1 (5.1, 19.1)
Any lymphopenia	0	5 (4.3) [4.2]	4.2 (-1.0, 9.4)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	0	5 (4.3) [4.4]	4.4 (-0.9, 9.7)
Any hepatic disorder	1 (1.8) [2.0]	6 (5.1) [5.1]	3.1 (-3.3, 9.5)
Any renal dysfunction	0	0	0.0
Any malignancy	0	0	0.0
Any malignancies excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0.0
Any NMSC	0	0	0.0
Any lymphoma	0	0	0.0
Any adjudicated MACE *	0	0	0.0
Any adjudicated VTE **	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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

Cross reference：J-ISS Table 2.4__1.2.1_J

表 2.7.4-64. 特に注目すべき有害事象の概要（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) (PYs=8.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 45 mg QD (N=117) (PYs=17.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
Any serious infections	0	2 (11.5) [11.0]	11.0 (-4.3, 26.4)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	1 (5.8) [6.1]	6.1 (-5.8, 17.9)
Any active tuberculosis	0	0	0.0
Any herpes zoster	0	2 (11.5) [11.0]	11.0 (-4.3, 26.4)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	0	0.0
Any anemia	4 (49.9) [56.1]	4 (23.0) [22.1]	-34.0 (-93.2, 25.1)
Any neutropenia	0	14 (80.5) [81.4]	81.4 (38.7, 124.1)
Any lymphopenia	0	5 (28.8) [28.0]	28.0 (3.4, 52.6)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	0	5 (28.8) [29.7]	29.7 (3.7, 55.8)
Any hepatic disorder	3 (37.4) [43.1]	8 (46.0) [46.2]	3.1 (-55.3, 61.4)
Any renal dysfunction	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.
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. SSA = Study-size adjusted.

Cross reference：J-ISS Table 2.4__1.2.2_J

表 2.7.4-65. 特に注目すべき有害事象の概要（発現割合，EXT IND 集団）

	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
Subjects with:	
Any serious infections	1 (0.8)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	2 (1.6)
Any active tuberculosis	0
Any herpes zoster	5 (3.9)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0
Any anemia	13 (10.2)
Any neutropenia	4 (3.1)
Any lymphopenia	4 (3.1)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	13 (10.2)
Any hepatic disorder	5 (3.9)
Any renal dysfunction	0
Any malignancy	0
Any malignancies excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)	0
Any NMSC	0
Any lymphoma	0
Any adjudicated MACE *	0
Any adjudicated VTE **	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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

Cross reference：ISS Table 2.4__2.2.1

表 2.7.4-66. 特に注目すべき有害事象の概要（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) (PYs=20.0) Events (E/100 PYs)	End of OL Extended Induction[2] (Week 16) (PYs=39.1) Events (E/100 PYs)
Any serious infections	1 (5.0)	1 (2.6)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	2 (10.0)	2 (5.1)
Any active tuberculosis	0	0
Any herpes zoster	1 (5.0)	6 (15.3)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	0
Any anemia	10 (50.0)	16 (40.9)
Any neutropenia	3 (15.0)	5 (12.8)
Any lymphopenia	2 (10.0)	4 (10.2)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	8 (40.0)	16 (40.9)
Any hepatic disorder	4 (20.0)	9 (23.0)
Any renal dysfunction	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 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.
[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.

Cross reference：ISS Table 2.4__2.2.2

表 2.7.4-67. 特に注目すべき有害事象の概要（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 serious infections	0
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (7.1)
Any active tuberculosis	0
Any herpes zoster	1 (7.1)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0
Any anemia	0
Any neutropenia	3 (21.4)
Any lymphopenia	1 (7.1)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	3 (21.4)
Any hepatic disorder	0
Any renal dysfunction	0
Any malignancy	0
Any malignancies excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)	0
Any NMSC	0
Any lymphoma	0
Any adjudicated MACE *	0
Any adjudicated VTE **	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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

Cross reference：J-ISS Table 2.4__2.2.1_J

表 2.7.4-68. 特に注目すべき有害事象の概要（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) (PYs=2.1) Events (E/100 PYs)	End of OL Extended Induction[2] (Week 16) (PYs=4.3) Events (E/100 PYs)
Any serious infections	0	0
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (46.8)	1 (23.2)
Any active tuberculosis	0	0
Any herpes zoster	0	1 (23.2)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	0
Any anemia	0	0
Any neutropenia	3 (140.5)	4 (92.9)
Any lymphopenia	1 (46.8)	1 (23.2)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	1 (46.8)	3 (69.7)
Any hepatic disorder	0	0
Any renal dysfunction	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 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.
[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.

Cross reference：J-ISS Table 2.4__2.2.2_J

表 2.7.4-69. 特に注目すべき有害事象の概要（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 serious infections	8 (3.3) [3.3]	8 (3.2) [3.2]	6 (2.4) [2.4]	12 (4.2) [4.2]	12 (4.1) [4.1]	-0.1 (-3.3, 3.2)	-0.9 (-4.0, 2.2)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	2 (0.8) [0.9]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	-0.1 (-2.0, 1.8)	-0.5 (-2.2, 1.3)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any herpes zoster	0	11 (4.4) [4.3]	10 (4.0) [4.0]	18 (6.3) [6.3]	16 (5.5) [5.5]	4.3 (1.6, 7.0)	4.0 (1.3, 6.6)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
Any anemia	15 (6.1) [6.0]	10 (4.0) [4.1]	8 (3.2) [3.2]	16 (5.6) [5.6]	15 (5.2) [5.1]	-2.0 (-5.9, 2.0)	-2.9 (-6.7, 1.0)

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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

	---- 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)
Any neutropenia	5 (2.0) [2.0]	7 (2.8) [2.8]	15 (6.0) [6.0]	11 (3.9) [3.9]	20 (6.9) [6.8]	0.8 (-2.1, 3.7)	3.9 (0.4, 7.5)
Any lymphopenia	4 (1.6) [1.6]	6 (2.4) [2.4]	5 (2.0) [2.0]	9 (3.2) [3.2]	7 (2.4) [2.4]	0.9 (-1.8, 3.5)	0.4 (-2.1, 3.0)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	5 (2.0) [2.1]	14 (5.6) [5.6]	19 (7.6) [7.6]	18 (6.3) [6.3]	28 (9.6) [9.6]	3.5 (0.0, 7.1)	5.5 (1.6, 9.3)
Any hepatic disorder	5 (2.0) [2.0]	17 (6.8) [6.9]	12 (4.8) [4.8]	22 (7.7) [7.7]	18 (6.2) [6.2]	4.8 (1.1, 8.6)	2.7 (-0.6, 6.1)
Any renal dysfunction	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	-0.0 (-1.6, 1.5)	-0.0 (-1.6, 1.6)
Any malignancy	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	5 (2.0) [2.0]	1 (0.4) [0.4]	8 (2.7) [2.7]	-0.0 (-1.6, 1.6)	1.6 (-0.6, 3.8)

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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

	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)
Any malignancies excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.0) [1.0]	-0.0 (-1.6, 1.6)	0.4 (-1.4, 2.1)
Any NMSC	0	0	3 (1.2) [1.2]	0	5 (1.7) [1.7]	0.0	1.2 (-0.5, 2.9)
Any lymphoma	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any adjudicated MACE *	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	-0.4 (-1.7, 1.0)	0.0 (-1.5, 1.6)
Any adjudicated VTE **	0	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.1) [1.0]	2 (0.7) [0.7]	0.8 (-0.7, 2.3)	0.8 (-0.8, 2.3)

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.
[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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

RD = risk difference

Cross reference：ISS Table 2.4__3.2.1

表 2.7.4-70. 特に注目すべき有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団）

	-----M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]-----			-M14-234 Substudy 3 (Cohort 1 and 3) [B]-	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any serious infections	8 (6.2) [6.2]	9 (4.9) [5.0]	6 (3.0) [3.1]	13 (4.1) [4.2]	12 (3.9) [3.8]
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	2 (1.6) [1.7]	2 (1.1) [1.0]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.3]
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0
Any herpes zoster	0	11 (6.0) [5.8]	12 (6.0) [6.1]	18 (5.7) [5.6]	19 (6.3) [6.0]
Any adjudicated gastrointestinal perforations	2 (1.6) [1.7]	0	0	0	0
Any anemia	19 (14.8) [14.6]	11 (6.0) [6.1]	8 (4.0) [4.0]	19 (6.0) [6.1]	18 (5.9) [5.9]
Any neutropenia	7 (5.5) [5.4]	11 (6.0) [6.0]	18 (9.1) [9.1]	15 (4.7) [4.8]	25 (8.2) [7.9]
Any lymphopenia	5 (3.9) [3.7]	9 (4.9) [4.9]	7 (3.5) [3.5]	13 (4.1) [4.0]	10 (3.3) [3.7]
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	5 (3.9) [4.1]	14 (7.7) [7.7]	22 (11.1) [11.1]	21 (6.6) [6.6]	33 (10.9) [10.4]
Any hepatic disorder	7 (5.5) [5.4]	32 (17.5) [17.9]	18 (9.1) [9.1]	41 (12.9) [13.5]	29 (9.5) [9.3]
Any renal dysfunction	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

	Differences [C] Cohort 1	
	15 mg QD - PBO RD (95% CI)	30 mg QD - PBO RD (95% CI)
Any serious infections	-1.3 (-6.7, 4.1)	-3.2 (-8.2, 1.8)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	-0.6 (-3.4, 2.1)	-1.2 (-3.7, 1.4)
Any active tuberculosis	0.0	0.0
Any herpes zoster	5.8 (2.4, 9.3)	6.1 (2.6, 9.5)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	-1.7 (-4.0, 0.6)	-1.7 (-4.0, 0.6)
Any anemia	-8.5 (-16.0, -1.0)	-10.6 (-17.8, -3.4)
Any neutropenia	0.6 (-4.8, 5.9)	3.7 (-2.1, 9.5)
Any lymphopenia	1.2 (-3.4, 5.7)	-0.2 (-4.4, 3.9)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	3.6 (-1.8, 9.0)	7.0 (1.2, 12.9)
Any hepatic disorder	12.5 (5.1, 19.9)	3.7 (-2.1, 9.5)
Any renal dysfunction	-0.3 (-2.3, 1.6)	-0.3 (-2.3, 1.6)

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 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.
SSA = Study-size adjusted.

RD = risk difference

Cross reference：ISS Table 2.4__3.2.2

表 2.7.4-71. 特に注目すべき有害事象の概要（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 serious infections	2 (4.9) [4.9]	2 (4.4) [4.9]	1 (2.2) [2.3]	2 (4.3) [4.9]	4 (7.4) [7.3]	0.1 (-10.7, 10.9)	-2.6 (-12.4, 7.2)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0	-2.5 (-10.3, 5.3)	-2.5 (-10.3, 5.2)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any herpes zoster	0	4 (8.9) [8.6]	3 (6.7) [6.7]	5 (10.9) [10.2]	6 (11.1) [10.6]	8.6 (-1.3, 18.6)	6.7 (-2.7, 16.0)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any anemia	4 (9.8) [9.7]	1 (2.2) [2.5]	3 (6.7) [6.9]	2 (4.3) [4.9]	3 (5.6) [5.9]	-7.3 (-18.8, 4.3)	-2.9 (-15.6, 9.9)

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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

	---- 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)
Any neutropenia	2 (4.9) [4.9]	1 (2.2) [2.5]	8 (17.8) [17.6]	2 (4.3) [4.9]	11 (20.4) [19.6]	-2.4 (-12.3, 7.5)	12.7 (-1.0, 26.4)
Any lymphopenia	1 (2.4) [2.3]	0	2 (4.4) [4.4]	0	3 (5.6) [5.9]	-2.3 (-9.9, 5.3)	2.1 (-7.4, 11.5)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	1 (2.4) [2.3]	5 (11.1) [11.0]	6 (13.3) [13.2]	5 (10.9) [10.6]	8 (14.8) [14.6]	8.7 (-2.6, 19.9)	10.8 (-1.2, 22.9)
Any hepatic disorder	1 (2.4) [2.5]	5 (11.1) [11.6]	3 (6.7) [6.7]	6 (13.0) [13.3]	4 (7.4) [7.3]	9.1 (-2.6, 20.8)	4.2 (-6.0, 14.4)
Any renal dysfunction	0	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (1.9) [1.7]	0.0	2.1 (-5.3, 9.5)
Any malignancy	0	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (1.9) [1.7]	0.0	2.1 (-5.3, 9.5)

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.
[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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

	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)
Any malignancies excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (1.9) [1.7]	0.0	2.1 (-5.3, 9.5)
Any NMSC	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any lymphoma	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any adjudicated MACE *	0	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]	0.0	2.3 (-5.2, 9.8)
Any adjudicated VTE **	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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

RD = risk difference

Cross reference：J-ISS Table 2.4__3.2.1_J

表 2.7.4-72. 特に注目すべき有害事象の概要（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]-----			-M14-234 Substudy 3 (Cohort 1 and 3) [B]-	
	Placebo QD (N=41) (PYs=21.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 15 mg QD (N=45) (PYs=37.8) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=45) (PYs=37.1) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 15 mg QD (N=46) (PYs=60.8) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=54) (PYs=59.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any serious infections	2 (9.1) [8.9]	2 (5.3) [6.0]	1 (2.7) [2.8]	2 (3.3) [4.0]	4 (6.8) [6.3]
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (4.6) [4.8]	0	0	0	0
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0
Any herpes zoster	0	4 (10.6) [10.2]	4 (10.8) [11.1]	5 (8.2) [7.7]	8 (13.5) [12.3]
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0
Any anemia	6 (27.4) [26.8]	1 (2.6) [3.0]	3 (8.1) [8.1]	2 (3.3) [4.0]	3 (5.1) [5.8]
Any neutropenia	3 (13.7) [13.7]	1 (2.6) [3.0]	11 (29.7) [29.2]	2 (3.3) [4.0]	14 (23.7) [21.2]
Any lymphopenia	1 (4.6) [4.2]	0	2 (5.4) [5.4]	0	3 (5.1) [5.8]
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	1 (4.6) [4.2]	5 (13.2) [13.0]	8 (21.6) [21.3]	7 (11.5) [10.5]	11 (18.6) [17.2]
Any hepatic disorder	1 (4.6) [5.9]	7 (18.5) [19.8]	5 (13.5) [13.6]	10 (16.4) [18.5]	6 (10.2) [9.5]
Any renal dysfunction	0	0	1 (2.7) [2.5]	0	1 (1.7) [1.4]

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 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.
SSA = Study-size adjusted.

	Differences [C] Cohort 1	
	15 mg QD - PBO RD (95% CI)	30 mg QD - PBO RD (95% CI)
Any serious infections	-3.0 (-17.9, 11.9)	-6.1 (-19.7, 7.5)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	-4.8 (-14.1, 4.6)	-4.8 (-14.1, 4.6)
Any active tuberculosis	0.0	0.0
Any herpes zoster	10.2 (0.2, 20.3)	11.1 (0.2, 21.9)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0.0	0.0
Any anemia	-23.8 (-46.1, -1.5)	-18.7 (-42.1, 4.7)
Any neutropenia	-10.7 (-27.4, 5.9)	15.5 (-7.8, 38.7)
Any lymphopenia	-4.2 (-12.3, 4.0)	1.2 (-9.9, 12.3)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	8.9 (-5.2, 23.0)	17.1 (0.2, 34.0)
Any hepatic disorder	14.0 (-4.7, 32.7)	7.8 (-8.8, 24.3)
Any renal dysfunction	0.0	2.5 (-2.4, 7.5)

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

RD = risk difference

Cross reference：J-ISS Table 2.4__3.2.2_J

表 2.7.4-73. 特に注目すべき有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，ALL TRT[subj]集団）

	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5) Events (E/100 PYs)	----Induction Dose < 45 mg QD [B]---- UPA 15-30 mg / PBO (N=36) (PYs=108.2) Events (E/100 PYs)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0) Events (E/100 PYs)
Any serious infections	10 (8.3)	2 (1.8)	27 (4.6)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (0.8)	0	2 (0.3)
Any active tuberculosis	0	0	1 (0.2)
Any herpes zoster	0	4 (3.7)	18 (3.1)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	1 (0.8)	0	1 (0.2)
Any anemia	32 (26.6)	9 (8.3)	32 (5.5)
Any neutropenia	3 (2.5)	1 (0.9)	12 (2.0)
Any lymphopenia	5 (4.2)	1 (0.9)	19 (3.2)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	6 (5.0)	11 (10.2)	30 (5.1)
Any hepatic disorder	25 (20.8)	8 (7.4)	45 (7.7)
Any renal dysfunction	0	0	1 (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.
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 30mg 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).

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg / PBO (N=245) (PYs=358.9) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg / 15 mg (N=306) (PYs=466.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg / 30 mg (N=307) (PYs=443.4) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1) Events (E/100 PYs)
Any serious infections	3 (12.5)	14 (3.9)	22 (4.7)	19 (4.3)	78 (4.3)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	2 (8.3)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.5)	8 (0.4)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	1 (<0.1)
Any herpes zoster	8 (33.2)	8 (2.2)	30 (6.4)	22 (5.0)	88 (4.8)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	2 (0.6)	0	0	1 (<0.1)
Any anemia	19 (78.9)	35 (9.8)	39 (8.4)	32 (7.2)	145 (8.0)
Any neutropenia	5 (20.8)	29 (8.1)	37 (7.9)	40 (9.0)	117 (6.4)
Any lymphopenia	3 (12.5)	15 (4.2)	29 (6.2)	18 (4.1)	80 (4.4)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	8 (33.2)	27 (7.5)	46 (9.9)	63 (14.2)	178 (9.8)
Any hepatic disorder	6 (24.9)	29 (8.1)	67 (14.4)	53 (12.0)	199 (10.9)
Any renal dysfunction	0	1 (0.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.3)

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.
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 30mg 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).

NM = no maintenance

Cross reference：ISS Table 2.4__4.2.1

表 2.7.4-74. 特に注目すべき有害事象の概要（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] PBO (N=56) (PYs=16.7) Events (E/100 PYs)	----Induction Dose < 45 mg QD [B]---- UPA 15-30 mg / PBO (N=3) (PYs=7.8) Events (E/100 PYs)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=29) (PYs=66.1) Events (E/100 PYs)
Any serious infections	0	2 (25.7)	1 (1.5)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	0	0
Any active tuberculosis	0	0	0
Any herpes zoster	0	2 (25.7)	4 (6.1)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	0	0
Any anemia	4 (23.9)	1 (12.9)	1 (1.5)
Any neutropenia	0	0	2 (3.0)
Any lymphopenia	1 (6.0)	0	2 (3.0)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	0	3 (38.6)	3 (4.5)
Any hepatic disorder	3 (17.9)	0	6 (9.1)
Any renal dysfunction	0	0	1 (1.5)

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.
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 30mg 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).

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=16) (PYs=2.5) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg / PBO (N=41) (PYs=61.4) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg / 15 mg (N=49) (PYs=83.5) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg / 30 mg (N=54) (PYs=75.2) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=192) (PYs=271.7) Events (E/100 PYs)
Any serious infections	1 (40.8)	3 (4.9)	3 (3.6)	4 (5.3)	11 (4.0)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	1 (1.6)	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0
Any herpes zoster	4 (163.2)	2 (3.3)	6 (7.2)	8 (10.6)	24 (8.8)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0
Any anemia	1 (40.8)	8 (13.0)	5 (6.0)	4 (5.3)	14 (5.2)
Any neutropenia	3 (122.4)	8 (13.0)	8 (9.6)	22 (29.3)	40 (14.7)
Any lymphopenia	1 (40.8)	3 (4.9)	3 (3.6)	5 (6.7)	13 (4.8)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	2 (81.6)	5 (8.1)	12 (14.4)	14 (18.6)	38 (14.0)
Any hepatic disorder	1 (40.8)	5 (8.1)	17 (20.3)	11 (14.6)	39 (14.4)
Any renal dysfunction	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	3 (1.1)

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.
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 30mg 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：J-ISS Table 2.4__4.2.1_J

表 2.7.4-75. 特に注目すべき有害事象の概要（発現割合，RESP MAIN 集団，更新）

	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 serious infections	8 (3.3) [3.3]	9 (3.6) [3.6]	7 (2.8) [2.8]	17 (6.0) [6.0]	19 (6.5) [6.5]	0.3 (-3.0, 3.7)	-0.5 (-3.7, 2.7)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	2 (0.8) [0.9]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]	-0.1 (-2.0, 1.8)	-0.1 (-2.0, 1.9)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any herpes zoster	0	12 (4.8) [4.7]	14 (5.6) [5.6]	22 (7.7) [7.7]	25 (8.6) [8.6]	4.7 (1.9, 7.4)	5.6 (2.5, 8.6)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
Any anemia	15 (6.1) [6.0]	11 (4.4) [4.5]	10 (4.0) [4.0]	21 (7.4) [7.4]	17 (5.8) [5.8]	-1.6 (-5.6, 2.5)	-2.1 (-6.0, 1.9)

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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

	---- 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)
Any neutropenia	5 (2.0) [2.0]	8 (3.2) [3.2]	15 (6.0) [6.0]	13 (4.6) [4.6]	21 (7.2) [7.2]	1.2 (-1.8, 4.2)	3.9 (0.4, 7.5)
Any lymphopenia	4 (1.6) [1.6]	6 (2.4) [2.4]	5 (2.0) [2.0]	10 (3.5) [3.5]	8 (2.7) [2.8]	0.9 (-1.8, 3.5)	0.4 (-2.1, 3.0)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	5 (2.0) [2.1]	15 (6.0) [6.0]	19 (7.6) [7.6]	19 (6.7) [6.7]	34 (11.7) [11.6]	4.0 (0.4, 7.6)	5.5 (1.6, 9.3)
Any hepatic disorder	6 (2.4) [2.5]	18 (7.2) [7.3]	13 (5.2) [5.2]	25 (8.8) [8.8]	21 (7.2) [7.2]	4.8 (0.9, 8.7)	2.7 (-0.8, 6.2)
Any renal dysfunction	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]	0.0 (-1.6, 1.5)	0.0 (-1.6, 1.6)
Any malignancy	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	5 (2.0) [2.0]	1 (0.4) [0.4]	9 (3.1) [3.1]	0.0 (-1.6, 1.6)	1.6 (-0.6, 3.8)

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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

	---- 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)
Any malignancies excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.0) [1.0]	0.0 (-1.6, 1.6)	0.4 (-1.4, 2.1)
Any NMSC	0	0	3 (1.2) [1.2]	0	6 (2.1) [2.0]	0.0	1.2 (-0.5, 2.9)
Any lymphoma	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any adjudicated MACE *	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	-0.4 (-1.7, 1.0)	0.0 (-1.5, 1.6)
Any adjudicated VTE **	0	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	4 (1.4) [1.4]	3 (1.0) [1.0]	0.8 (-0.7, 2.3)	0.8 (-0.8, 2.3)

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.
[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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

RD = risk difference

Cross reference：ISS update Table 2.4__3.2.1

表 2.7.4-76. 特に注目すべき有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団，更新）

	-----M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]-----			-M14-234 Substudy 3 (Cohort 1 and 3) [B]-	
	Placebo QD (N=245) (PYs=135.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=199.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=218.5) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=413.8) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=425.2) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any serious infections	8 (5.9) [5.9]	10 (5.0) [5.0]	7 (3.2) [3.2]	18 (4.3) [4.5]	19 (4.5) [4.3]
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	2 (1.5) [1.6]	2 (1.0) [0.9]	2 (0.9) [0.9]	2 (0.5) [0.5]	3 (0.7) [0.7]
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0
Any herpes zoster	0	12 (6.0) [5.8]	16 (7.3) [7.3]	22 (5.3) [5.3]	28 (6.6) [6.4]
Any adjudicated gastrointestinal perforations	2 (1.5) [1.6]	0	0	0	0
Any anemia	19 (14.1) [13.8]	12 (6.0) [6.1]	11 (5.0) [5.0]	24 (5.8) [5.9]	21 (4.9) [4.9]
Any neutropenia	7 (5.2) [5.1]	12 (6.0) [6.0]	19 (8.7) [8.7]	17 (4.1) [4.2]	31 (7.3) [7.0]
Any lymphopenia	5 (3.7) [3.4]	9 (4.5) [4.5]	7 (3.2) [3.2]	14 (3.4) [3.3]	12 (2.8) [3.2]
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	5 (3.7) [3.9]	16 (8.0) [8.1]	22 (10.1) [10.1]	24 (5.8) [5.8]	41 (9.6) [9.2]
Any hepatic disorder	8 (5.9) [5.9]	34 (17.0) [17.4]	20 (9.2) [9.1]	48 (11.6) [12.1]	39 (9.2) [9.0]
Any renal dysfunction	1 (0.7) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.5) [0.4]

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 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.
SSA = Study-size adjusted.

	Differences [C] Cohort 1	
	15 mg QD - PBO RD (95% CI)	30 mg QD - PBO RD (95% CI)
Any serious infections	-0.9 (-6.1, 4.3)	-2.7 (-7.5, 2.0)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	-0.7 (-3.3, 1.9)	-0.7 (-3.3, 1.9)
Any active tuberculosis	0.0	0.0
Any herpes zoster	5.8 (2.5, 9.1)	7.3 (3.7, 10.9)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	-1.6 (-3.9, 0.6)	-1.6 (-3.9, 0.6)
Any anemia	-7.7 (-14.8, -0.6)	-8.7 (-15.6, -1.8)
Any neutropenia	0.9 (-4.2, 6.0)	3.6 (-1.8, 9.1)
Any lymphopenia	1.1 (-3.1, 5.3)	-0.2 (-4.0, 3.6)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	4.2 (-1.0, 9.4)	6.2 (0.8, 11.7)
Any hepatic disorder	11.5 (4.4, 18.7)	3.3 (-2.5, 9.0)
Any renal dysfunction	-0.3 (-2.2, 1.5)	-0.4 (-2.2, 1.5)

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

RD = risk difference

Cross reference：ISS update Table 2.4__3.2.2

表 2.7.4-77. 特に注目すべき有害事象の概要（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 serious infections	2 (4.9) [4.9]	2 (4.4) [4.9]	1 (2.2) [2.3]	2 (4.3) [4.9]	5 (9.3) [9.2]	0.1 (-10.7, 10.9)	-2.6 (-12.4, 7.2)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0	-2.5 (-10.3, 5.3)	-2.5 (-10.3, 5.2)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any herpes zoster	0	4 (8.9) [8.6]	5 (11.1) [11.3]	5 (10.9) [10.2]	9 (16.7) [16.2]	8.6 (-1.3, 18.6)	11.3 (0.6, 21.9)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any anemia	4 (9.8) [9.7]	1 (2.2) [2.5]	3 (6.7) [6.9]	2 (4.3) [4.9]	3 (5.6) [5.9]	-7.3 (-18.8, 4.3)	-2.9 (-15.6, 9.9)

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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

	---- 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)
Any neutropenia	2 (4.9) [4.9]	1 (2.2) [2.5]	8 (17.8) [17.6]	3 (6.5) [7.4]	12 (22.2) [21.3]	-2.4 (-12.3, 7.5)	12.7 (-1.0, 26.4)
Any lymphopenia	1 (2.4) [2.3]	0	2 (4.4) [4.4]	0	4 (7.4) [7.6]	-2.3 (-9.9, 5.3)	2.1 (-7.4, 11.5)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	1 (2.4) [2.3]	5 (11.1) [11.0]	6 (13.3) [13.2]	5 (10.9) [10.6]	10 (18.5) [18.5]	8.7 (-2.6, 19.9)	10.8 (-1.2, 22.9)
Any hepatic disorder	2 (4.9) [5.0]	5 (11.1) [11.6]	4 (8.9) [9.0]	6 (13.0) [13.3]	6 (11.1) [10.9]	6.6 (-6.0, 19.1)	4.0 (-7.8, 15.7)
Any renal dysfunction	0	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (1.9) [1.7]	0.0	2.1 (-5.3, 9.5)
Any malignancy	0	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (1.9) [1.7]	0.0	2.1 (-5.3, 9.5)

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.
[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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

	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)
Any malignancies excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (1.9) [1.7]	0.0	2.1 (-5.3, 9.5)
Any NMSC	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any lymphoma	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Any adjudicated MACE *	0	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]	0.0	2.3 (-5.2, 9.8)
Any adjudicated VTE **	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.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous Thromboembolic Events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

RD = risk difference

Cross reference：J-ISS update Table 2.4__3.2.1_J

表 2.7.4-78. 特に注目すべき有害事象の概要（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]-----			-M14-234 Substudy 3 (Cohort 1 and 3) [B]-	
	Placebo QD (N=41) (PYs=23.2) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 15 mg QD (N=45) (PYs=41.3) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=45) (PYs=40.3) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 15 mg QD (N=46) (PYs=82.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	UPA 30 mg QD (N=54) (PYs=82.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any serious infections	2 (8.6) [8.4]	2 (4.8) [5.5]	1 (2.5) [2.6]	2 (2.4) [3.0]	5 (6.0) [5.8]
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (4.3) [4.5]	0	0	0	0
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0
Any herpes zoster	0	4 (9.7) [9.4]	6 (14.9) [15.3]	5 (6.1) [5.6]	11 (13.3) [12.4]
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0
Any anemia	6 (25.8) [25.3]	1 (2.4) [2.8]	3 (7.4) [7.5]	2 (2.4) [3.0]	3 (3.6) [4.2]
Any neutropenia	3 (12.9) [13.0]	1 (2.4) [2.8]	12 (29.8) [29.4]	3 (3.7) [4.5]	18 (21.7) [19.5]
Any lymphopenia	1 (4.3) [3.9]	0	2 (5.0) [4.9]	0	4 (4.8) [5.2]
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	1 (4.3) [3.9]	5 (12.1) [12.0]	8 (19.8) [19.5]	7 (8.5) [7.7]	13 (15.7) [14.9]
Any hepatic disorder	2 (8.6) [10.0]	7 (17.0) [18.3]	7 (17.4) [17.7]	10 (12.2) [13.7]	12 (14.5) [13.8]
Any renal dysfunction	0	0	1 (2.5) [2.3]	0	1 (1.2) [1.0]

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 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.
SSA = Study-size adjusted.

	Differences [C] Cohort 1	
	15 mg QD - PBO RD (95% CI)	30 mg QD - PBO RD (95% CI)
Any serious infections	-2.9 (-16.9, 11.1)	-5.8 (-18.6, 6.9)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	-4.5 (-13.4, 4.4)	-4.5 (-13.4, 4.4)
Any active tuberculosis	0.0	0.0
Any herpes zoster	9.4 (0.1, 18.7)	15.3 (3.1, 27.6)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0.0	0.0
Any anemia	-22.5 (-43.5, -1.5)	-17.8 (-39.8, 4.2)
Any neutropenia	-10.2 (-25.9, 5.5)	16.4 (-5.8, 38.6)
Any lymphopenia	-3.9 (-11.5, 3.7)	1.1 (-9.2, 11.3)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	8.2 (-4.9, 21.2)	15.6 (0.1, 31.1)
Any hepatic disorder	8.4 (-11.1, 27.8)	7.7 (-11.3, 26.8)
Any renal dysfunction	0.0	2.3 (-2.2, 6.9)

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 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.
SSA = Study-size adjusted.

RD = risk difference

Cross reference：J-ISS update Table 2.4__3.2.2_J

表 2.7.4-79. 特に注目すべき有害事象の概要（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) (PYs=131.5) Events (E/100 PYs)	UPA 15-30 mg / PBO (N=36) (PYs=125.2) Events (E/100 PYs)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5) Events (E/100 PYs)
Any serious infections	10 (7.6)	2 (1.6)	32 (4.6)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (0.8)	0	2 (0.3)
Any active tuberculosis	0	0	1 (0.1)
Any herpes zoster	0	4 (3.2)	25 (3.6)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	1 (0.8)	0	1 (0.1)
Any anemia	32 (24.3)	9 (7.2)	34 (4.9)
Any neutropenia	3 (2.3)	1 (0.8)	13 (1.9)
Any lymphopenia	5 (3.8)	1 (0.8)	20 (2.9)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	6 (4.6)	12 (9.6)	40 (5.7)
Any hepatic disorder	25 (19.0)	9 (7.2)	51 (7.3)
Any renal dysfunction	0	0	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.
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 30mg 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).

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg / PBO (N=245) (PYs=478.5) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg / 15 mg (N=306) (PYs=622.4) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg / 30 mg (N=307) (PYs=591.7) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2) Events (E/100 PYs)
Any serious infections	3 (12.5)	16 (3.3)	34 (5.5)	27 (4.6)	105 (4.5)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	2 (8.3)	2 (0.4)	3 (0.5)	4 (0.7)	11 (0.5)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	1 (<0.1)
Any herpes zoster	8 (33.2)	12 (2.5)	34 (5.5)	33 (5.6)	114 (4.9)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (<0.1)
Any anemia	19 (78.9)	36 (7.5)	47 (7.6)	35 (5.9)	159 (6.8)
Any neutropenia	5 (20.8)	33 (6.9)	44 (7.1)	46 (7.8)	135 (5.7)
Any lymphopenia	3 (12.5)	16 (3.3)	32 (5.1)	22 (3.7)	89 (3.8)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	8 (33.2)	33 (6.9)	56 (9.0)	72 (12.2)	213 (9.1)
Any hepatic disorder	6 (24.9)	36 (7.5)	80 (12.9)	64 (10.8)	236 (10.0)
Any renal dysfunction	0	1 (0.2)	4 (0.6)	2 (0.3)	7 (0.3)

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.
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 30mg 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 2.4__4.2.1

表 2.7.4-80. 特に注目すべき有害事象の概要（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) (PYs=19.7) Events (E/100 PYs)	UPA 15-30 mg / PBO (N=3) (PYs=8.5) Events (E/100 PYs)	UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=30) (PYs=78.6) Events (E/100 PYs)
Any serious infections	0	2 (23.5)	1 (1.3)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	0	0
Any active tuberculosis	0	0	0
Any herpes zoster	0	2 (23.5)	6 (7.6)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	0	0
Any anemia	4 (20.3)	1 (11.7)	1 (1.3)
Any neutropenia	0	0	2 (2.5)
Any lymphopenia	1 (5.1)	0	2 (2.5)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	0	3 (35.2)	4 (5.1)
Any hepatic disorder	3 (15.3)	0	7 (8.9)
Any renal dysfunction	0	0	1 (1.3)

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.
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 30mg 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).

	Induction Dose = 45 mg QD [C]				
	UPA 45 mg / NM (N=16) (PYs=2.5) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg / PBO (N=41) (PYs=82.5) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg / 15 mg (N=49) (PYs=110.9) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg / 30 mg (N=54) (PYs=100.9) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=193) (PYs=355.3) Events (E/100 PYs)
Any serious infections	1 (40.8)	4 (4.9)	4 (3.6)	6 (5.9)	15 (4.2)
Any opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	1 (1.2)	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (0.6)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	0
Any herpes zoster	4 (163.2)	4 (4.9)	6 (5.4)	12 (11.9)	32 (9.0)
Any adjudicated gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0
Any anemia	1 (40.8)	8 (9.7)	6 (5.4)	4 (4.0)	15 (4.2)
Any neutropenia	3 (122.4)	9 (10.9)	9 (8.1)	26 (25.8)	46 (12.9)
Any lymphopenia	1 (40.8)	4 (4.9)	3 (2.7)	6 (5.9)	15 (4.2)
Any creatine phosphokinase (CPK) elevation	2 (81.6)	5 (6.1)	13 (11.7)	16 (15.9)	42 (11.8)
Any hepatic disorder	1 (40.8)	7 (8.5)	17 (15.3)	17 (16.8)	47 (13.2)
Any renal dysfunction	0	0	1 (0.9)	1 (1.0)	3 (0.8)

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.
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 30mg 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：J-ISS update Table 2.4__4.2.1_J

2.7.4.2.1.9.1 重篤な感染症

背景

ランダム化比較試験及び大規模集団ベース観察研究の両方のメタアナリシスから，UC 患者は免疫調節療法の基礎治療を受けていることもあり，重篤な感染症のリスクが高いことが観察されている[6,7]。

フランスで実施された全国集団ベース研究では，炎症性腸疾患（以下「IBD」）患者（クローン病［以下「CD」］及び UC を含む）における重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，0.94 であった[8]。チオプリン製剤及び抗腫瘍壊死因子（以下「TNF」）製剤による治療を受けていない IBD 患者における重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，0.84 であった。IBD 治療別の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，抗 TNF 製剤による単独療法を受けた患者で 1.89，チオプリン製剤と抗 TNF 製剤の併用療法を受けた患者で 2.24 であった[8]。重篤な感染症は主に，肺（24.2%），消化管（22.5%），皮膚（17.2%）及び尿路（14.4%）で認められた。デンマークで実施された全国集団ベース研究（重篤な感染症の広域な定義を使用）では，IBD 患者における重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，抗 TNF 製剤による治療を受けている患者及び受けていない患者の治療開始 1 年以内でそれぞれ 8 及び 6 であった[9]。米国で実施された集団ベース研究でも，生物学的製剤又は非生物学的製剤による治療を受けている IBD 患者における重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は 14.2 であり，同程度であった[10]。IBD 治療別では，IBD 患者における重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，抗 TNF 製剤による治療を受けている患者及び非生物学的製剤による治療を受けている患者でそれぞれ 14.9 及び 13.5 であった。

Company MedDRA query（以下「CMQ」）「感染症」の検索基準を用いて感染症に関する有害事象を特定した後，重篤度分類が重篤である感染症を特定した。なお，CMQ「感染症」は，SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる PT だけでなく SOC「臨床検査」に含まれる PT も網羅しており，より包括的な PT のリストである。

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団の重篤な感染症の発現割合を表 2.7.4-81 に示す。

PC IND 集団では，重篤な感染症の発現割合は 45 mg 併合群で 1.3%（9/719 例），プラセボ併合群で 1.3%（5/378 例）であった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した事象は，虫垂炎（45 mg 併合群 0.3%［2 例］，プラセボ併合群 0%）及び蜂巣炎（45 mg 併合群 0%，プラセボ併合群 0.5%［2 例］）であった。虫垂炎を発現した 45 mg 併合群の 2 例のうち，1 例は 4[redacted] 歳男性（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 2 のウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回群［以下「45 mg 群」］），投与 8 週時の来院時に大腸内視鏡検査を受け，翌日（投与 49 日目）に虫垂炎と診断された（ISS Table 2.4 1.9.1）。当該被験者は虫垂切除を受け，術後の合併症はなかった。虫垂炎のもう 1 例は 2[redacted] 歳女性（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 2 の 45 mg 群，日本），投与 56 日目に内視鏡検査により虫垂炎と診断され，この虫垂炎は外科的な処置なく回復した。虫

垂炎は大腸内視鏡検査の合併症として発現する可能性があり[11]，また一般集団の若年成人では，急性虫垂炎はまれではない[12]。

高度な重篤な感染症の発現割合は，45 mg 併合群で 0.6%（4 例），プラセボ併合群で 0.8%（3 例）であった（ISS Table 2.4　1.2.7）。投与中止に至った重篤な感染症の発現割合は，45 mg 併合群で 0.3%（2 例），プラセボ併合群で 0.5%（2 例）であり（ISS Table 2.4　1.2.10），その内訳は 45 mg 併合群でウイルス性咽頭炎及びウイルス感染（各 1 例），プラセボ併合群で筋膿瘍（1 例），並びに腸球菌感染及び大腸菌感染（同一被験者 1 例）であった（ISS Table 2.4　1.9.1）。認められた事象の半数以上は，治験薬と関連なしと判断された（ISS Table 2.4__1.9.1）。死亡に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4　1.8.3）。

45 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-675 試験）は，重篤な COVID-19 肺炎を発現した（表 2.7.4-81，詳細は 2.7.4.2.1.8.2.1 項参照）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，重篤な感染症の発現割合は 45 mg 併合群で 1.7%（2/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4　1.4.1.1_J）。45 mg 併合群で発現した事象は，虫垂炎（上述の被験者番号 [redacted]）及びウイルス感染（被験者番号 [redacted]）（各 0.9%［1 例］）であった。このうち，ウイルス感染は治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4__1.9.1，M14-234 試験 SS 1&2 CSR Section 14.3__3）。高度及び死亡に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4　1.2.7_J 及び Table 2.4　1.8.3_J）。

表 2.7.4-81. 重篤な感染症の発現割合（PC IND 集団）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
Any adverse event	5 (1.3) [1.2]	9 (1.3) [1.3]
感染症および寄生虫症	5 (1.3) [1.2]	9 (1.3) [1.3]
虫垂炎	0	2 (0.3) [0.3]
蜂巣炎	2 (0.5) [0.5]	0
COVID-19肺炎	0	1 (0.1) [0.1]
デング熱	0	1 (0.1) [0.1]
腸球菌感染	1 (0.3) [0.3]	0
大腸菌感染	1 (0.3) [0.3]	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.1) [0.1]
筋膿瘍	1 (0.3) [0.3]	0
肺炎	0	1 (0.1) [0.1]
RSウイルス感染	0	1 (0.1) [0.2]
敗血症	0	1 (0.1) [0.2]
副鼻腔炎	1 (0.3) [0.2]	0
ウイルス感染	0	1 (0.1) [0.1]
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.1) [0.2]

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Cross reference：ISS Table 2.4__1.4.1.1

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，重篤な感染症の延長治療期終了時までの発現割合は 0.8%（1/127 例）であった（表 2.7.4-65）。認められた事象（ノロウイルス性胃腸炎）は導入療法期に発現し，高度であり，治験薬の投与中止には至らなかった（ISS Table 2.4　2.4.1 及び Table 2.4　2.6.1）。

重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 5.0 件/100 人年（発現件数：1 件），延長治療期終了時までで 2.6 件/100 人年（発現件数：1 件）であった（表 2.7.4-66）。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団では，重篤な感染症は認められなかった（表 2.7.4-67）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4-82 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.9 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 6.2 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 1.0 件/100 人年［2 件］，プラセボ併合群 0.8 件/100 人年［1 件］，以下同順）及び肺炎（0 件/100 人年，0 件/100 人年，2.3 件/100 人年［3 件］）であった。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 3.1 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　3.4.3.1）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（細菌性関節炎 1 件），30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（COVID-19 肺炎 1 件），プラセボ併合群で 2.3 件/100 人年（腹部膿瘍，急性心内膜炎及び肺炎が各 1 件）であった（ISS Table 2.4　3.4.4.1）。

重篤なクリプトコッカス性肺炎及び帯状疱疹性髄膜炎が 30 mg 併合群の各 1 例に認められた。これらの詳細はそれぞれ 2.7.4.2.1.9.2 項及び 2.7.4.2.1.9.3 項に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた重篤な感染症の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった（ISS Table 2.4__3.4.3.1 及び Table 2.4__3.4.4.1）。100 人年あたりの発現件数が最も多かった事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0.3 件/100 人年［1 件］，30 mg 併合群 1.0 件/100 人年［3 件］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な COVID-19 肺炎が 4 件（15 mg 併合群で 1 件，30 mg 併合群で 3 件），重篤な COVID-19 が 3 件（15 mg 併合群で 1 件，30 mg 併合群で 2 件）発現した（表 2.7.4-82，詳細は 2.7.4.2.1.8.2.3 項参照）。

死亡に至った重篤な感染症は認められなかった（ISS Table 2.4　3.8.3）。

RESP MAIN 集団のハザードプロットから，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の重篤な感染症の発現リスクは投与 64 週にわたり比較的一定であり，15 mg と比較して 30 mg を投与された被験者のリスクは高くないことが示された（図 2.7.4-5）。投与 64 週時以降は，被験者数が少ないため，結果の解釈には限界がある。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 5.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.7 件/100 人年，プラセボ併合群で 9.1 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　3.4.1.2_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では細菌性関節炎及び大腸感染が各 1 件，30 mg 併合群では帯状疱疹性髄膜炎 1 件，プラセボ併合群ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎が各 1 件であった。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.6 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.7 件/100 人年，プラセボ併合群で 9.1 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　3.2.8_J）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.6 件/100 人年（細菌性関節炎 1 件）であり，30 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4　3.2.11_J 及び ISS Table 2.4　3.9.1）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 6.8 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__3.4.1.2_J）。上述の Cohort 1 で報告されていない重篤な感染症は，30 mg 併合群で帯状疱疹 2 件及び肺炎 1 件であり，15 mg 併合群では認められなかった。このうち，帯状疱疹 1 件は高度であり，肺炎 1 件は高度で，治験薬の投与中止に至った（J-ISS Table 2.4__3.2.8_J，Table 2.4__3.2.11_J 及び ISS Table 2.4__3.9.1）。

表 2.7.4-82. 重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数（RESP MAIN 集団）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event	8 (6.2) [6.2]	9 (4.9) [5.0]	6 (3.0) [3.1]	13 (4.1) [4.2]	12 (3.9) [3.8]
感染症および寄生虫症	8 (6.2) [6.2]	9 (4.9) [5.0]	6 (3.0) [3.1]	13 (4.1) [4.2]	12 (3.9) [3.8]
腹部膿瘍	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
急性心内膜炎	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
肛門膿瘍	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
細菌性関節炎	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
乳房膿瘍	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
気管支炎	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
感染性滑液包炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
COVID-19	0	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.2]	2 (0.7) [0.6]
COVID-19肺炎	1 (0.8) [0.8]	0	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	3 (1.0) [0.9]
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
帯状疱疹	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	2 (0.7) [0.6]
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
耳帯状疱疹	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
インフルエンザ	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
大腸感染	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	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.

[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.

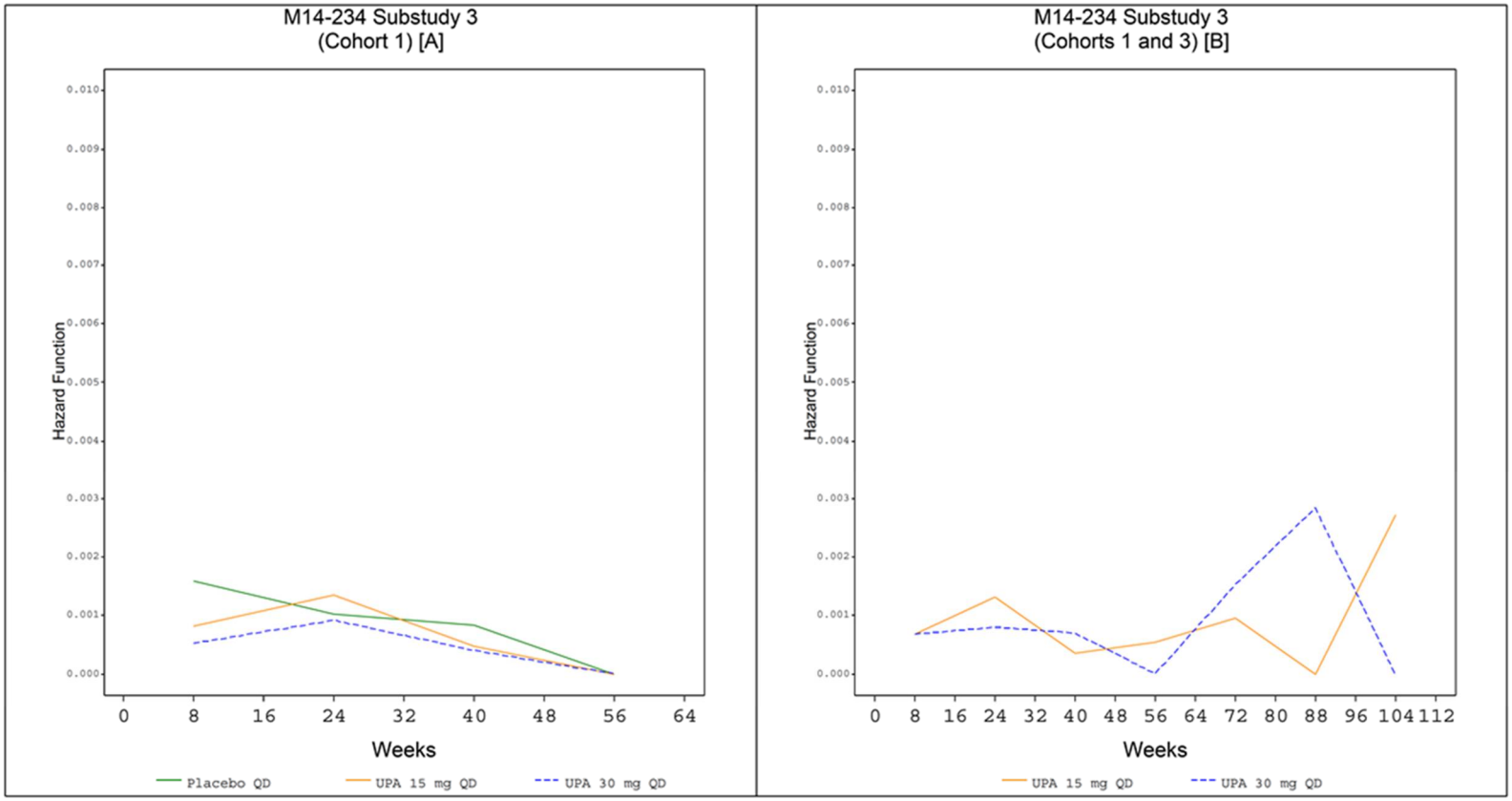
SSA = Study-size adjusted.

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
乳腺炎	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
肺炎	3 (2.3) [2.3]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
クリプトコッカス性肺炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
扁桃炎	1 (0.8) [0.7]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Cross reference：ISS Table 2.4__3.4.1.2

図 2.7.4-5. 重篤な感染症のハザードプロット（RESP MAIN 集団）



[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.

PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Cross reference：ISS Figure 2.4__3.4.6.2

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4-83 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 4.7 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 4.3 件/100 人年あった。多く認められた事象（45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 1.0 件/100 人年以上）は，COVID-19 肺炎（45 mg/15 mg 併合群 0.4 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 1.4 件/100 人年）であった（COVID-19 関連事象の詳細は 2.7.4.2.1.8.2.4 項参照）。

高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 3.0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 3.2 件/100 人年であり，全ウパダシチニブ併合群では 2.5 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.4.3.1）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.4 件/100 人年（細菌性関節炎及び帯状疱疹が各 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（肺炎及び COVID-19 肺炎が各 1 件）であり，全ウパダシチニブ併合群では 0.4 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.4.4.1）。

死亡に至った事象は認められなかった（表 2.7.4-57）。

2.7.4.5.1 項及び 2.7.4.5.2 項に示す部分集団解析に加えて，重篤な感染症のリスク因子（ベースライン時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及び喫煙歴）を因子とした部分集団解析を実施した。その結果，慢性閉塞性肺疾患の既往歴及び喫煙歴は，重篤な感染症のリスクを増加させなかった（ISS Table 2.4　4.5.5.1 及び Table 2.4　4.5.5.3）。全ウパダシチニブ併合群では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現被験者数は，糖尿病の既往歴のない被験者で 3.8 例/100 人年，糖尿病の既往歴のある被験者で 6.1 例/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.5.5.2）。ただし，これらのリスク因子のある被験者数が少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。

Cox 回帰モデルによる探索解析の結果を ISS Table 2.4　3.10.2 に示す。

ALL TRT 集団（45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群）では，併合群 × Bio-IR の状態について有意な交互作用が認められ，45 mg/15 mg 併合群では，Bio-IR と比較して Non-bio-IR で重篤な感染症が発現する可能性が高かった（ハザード比：5.37［95%CI：1.78–16.24］）。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 3.6 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 5.3 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.4.1.1 J）。発現した事象は，45 mg/15 mg 併合群では虫垂炎，細菌性関節炎及び大腸感染が各 1 件，45 mg/30 mg 併合群では帯状疱疹 2 件，並びに帯状疱疹性髄膜炎及び肺炎が各 1 件であった。また，45 mg/プラセボ併合群では帯状疱疹，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎が各 1 件，45 mg/非移行併合群ではウイルス感染 1 件，＜45 mg/≤30 mg 併合群では帯

状疱疹 1 件，15–30 mg/プラセボ併合群では帯状疱疹及び腎盂腎炎が各 1 件認められ，プラセボ併合群では認められなかった。

高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 1.2 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 4.0 件/100 人年であり，全ウパダシチニブ併合群では 1.8 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.2.5 J）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 1.2 件/100 人年（細菌性関節炎 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 1.3 件/100 人年（肺炎 1 件）であり，全ウパダシチニブ併合群では 1.1 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.2.7 J 及び ISS Table 2.4　4.8.1）。

全ウパダシチニブ併合群の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現被験者数は，ベースライン時の糖尿病の既往歴別の部分集団解析では，既往歴のある被験者（対象被験者 9 例）で 0 例/100 人年，既往歴のない被験者（対象被験者 183 例）で 4.3 例/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.5.5.2 J）。喫煙歴別の部分集団解析については，非喫煙者（対象被験者 91 例）で 4.8 例/100 人年，現喫煙者（対象被験者 19 例）で 0 例/100 人年，元喫煙者（対象被験者 82 例）で 4.2 例/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.5.5.3 J）。なお，ベースライン時の慢性閉塞性肺疾患の既往歴別の部分集団解析も実施したが，ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団ではベースライン時に慢性閉塞性肺疾患の既往歴のある被験者はいなかった（J-ISS Table 2.4　4.5.5.1 J）。

表 2.7.4-83. 重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数（ALL TRT[subj]集団）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5) Events (E/100 PYs)	------ Induction Dose < 45 mg QD [B] ------- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=108.2) Events (E/100 PYs)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0) Events (E/100 PYs)
Any adverse event	10 (8.3)	2 (1.8)	27 (4.6)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.2)
肝炎	0	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	10 (8.3)	2 (1.8)	24 (4.1)
腹部膿瘍	0	0	0
急性心内膜炎	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	0
虫垂炎	0	0	0
細菌性関節炎	0	0	0
乳房膿瘍	0	0	0

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=358.9) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=466.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=443.4) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1) Events (E/100 PYs)
Any adverse event	3 (12.5)	14 (3.9)	22 (4.7)	19 (4.3)	78 (4.3)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (<0.1)
肝炎	0	0	0	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	3 (12.5)	14 (3.9)	22 (4.7)	19 (4.3)	75 (4.1)
腹部膿瘍	0	1 (0.3)	0	0	0
急性心内膜炎	0	1 (0.3)	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
虫垂炎	0	0	3 (0.6)	0	3 (0.2)
細菌性関節炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
乳房膿瘍	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5) Events (E/100 PYs)	------ Induction Dose < 45 mg QD [B] ------- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=108.2) Events (E/100 PYs)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
気管支炎	0	0	1 (0.2)
感染性滑液包炎	0	0	0
COVID-19	0	0	0
COVID-19肺炎	0	0	2 (0.3)
蜂巣炎	3 (2.5)	0	0
感染性胆嚢炎	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8)	0	1 (0.2)
デング熱	0	0	0
医療機器関連敗血症	0	0	0
腸球菌感染	1 (0.8)	0	0

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=358.9) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=466.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=443.4) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
気管支炎	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)
感染性滑液包炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
COVID-19	0	0	2 (0.4)	2 (0.5)	4 (0.2)
COVID-19肺炎	0	4 (1.1)	2 (0.4)	6 (1.4)	13 (0.7)
蜂巣炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
感染性胆嚢炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)
デング熱	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
医療機器関連敗血症	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
腸球菌感染	0	0	0	0	0

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5) Events (E/100 PYs)	------ Induction Dose < 45 mg QD [B] ------- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=108.2) Events (E/100 PYs)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
大腸菌感染	1 (0.8)	0	1 (0.2)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.8)	0	4 (0.7)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0
消化管感染	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0
帯状疱疹	0	1 (0.9)	1 (0.2)
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	0
耳帯状疱疹	0	0	0
伝染性単核症	0	0	2 (0.3)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=358.9) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=466.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=443.4) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
大腸菌感染	0	0	0	0	1 (<0.1)
大腸菌性敗血症	0	0	0	0	1 (<0.1)
胃腸炎	0	0	0	0	4 (0.2)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)
消化管感染	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
帯状疱疹	0	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.5)	6 (0.3)
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
耳帯状疱疹	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
伝染性単核症	0	0	0	0	2 (0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5) Events (E/100 PYs)	------ Induction Dose < 45 mg QD [B] ------- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=108.2) Events (E/100 PYs)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
インフルエンザ	0	0	0
大腸感染	0	0	0
乳腺炎	0	0	0
筋膿瘍	1 (0.8)	0	0
精巣炎	0	0	1 (0.2)
毛巣嚢胞	0	0	1 (0.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0
肺炎	0	0	3 (0.5)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.2)
クリプトコッカス性肺炎	0	0	0

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=358.9) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=466.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=443.4) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
インフルエンザ	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
大腸感染	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
乳腺炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
筋膿瘍	0	0	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	1 (<0.1)
毛巣嚢胞	0	0	0	0	1 (<0.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.3)	0	0	0
肺炎	0	4 (1.1)	0	2 (0.5)	6 (0.3)
細菌性肺炎	0	0	0	0	1 (<0.1)
クリプトコッカス性肺炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5) Events (E/100 PYs)	------ Induction Dose < 45 mg QD [B] ------- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=108.2) Events (E/100 PYs)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.2)
ウイルス性肺炎	0	0	1 (0.2)
処置後感染	1 (0.8)	0	0
腎盂腎炎	0	1 (0.9)	0
RSウイルス感染	0	0	0
敗血症	0	0	2 (0.3)
副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0
扁桃炎	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	1 (0.2)
ウイルス感染	0	0	0

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=358.9) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=466.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=443.4) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	1 (<0.1)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (<0.1)
処置後感染	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (<0.1)
RSウイルス感染	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
敗血症	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.2)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	1 (0.3)	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	0	0	1 (<0.1)
ウイルス感染	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=120.5) Events (E/100 PYs)	------ Induction Dose < 45 mg QD [B] ------- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=108.2) Events (E/100 PYs)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=281) (PYs=586.0) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
ウイルス性咽頭炎	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.2)
出血性膀胱炎	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.2)
前立腺炎	0	0	1 (0.2)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=358.9) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=466.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=443.4) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1304) (PYs=1821.1) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
ウイルス性咽頭炎	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (<0.1)
出血性膀胱炎	0	0	0	0	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (<0.1)
前立腺炎	0	0	0	0	1 (<0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

Cross reference：ISS Table 2.4__4.4.1.1

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4-84 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 5.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.2 件/100 人年，プラセボ併合群で 5.9 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0.5 件/100 人年［1 件］，30 mg 併合群 0.9 件/100 人年［2 件］，プラセボ併合群 0.7 件/100 人年［1 件］，以下同順），クリプトコッカス性肺炎（0 件/100 人年，0.9 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年）及び肺炎（0 件/100 人年，0 件/100 人年，2.2 件/100 人年［3 件］）であった。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.7 件/100 人年，プラセボ併合群で 3.0 件/100 人年であった（ISS update Table 2.4　3.4.3.1）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（細菌性関節炎 1 件），30 mg 併合群で 1.8 件/100 人年（クリプトコッカス性肺炎 2 件並びに COVID-19 肺炎及び帯状疱疹性髄膜炎が各 1 件），プラセボ併合群で 2.2 件/100 人年（腹部膿瘍，急性心内膜炎及び肺炎が各 1 件）であった（ISS update Table 2.4　3.4.4.1）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた重篤な感染症の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 4.5 件/100 人年であった。100 人年あたりの発現件数が最も多かった事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0.7 件/100 人年［3 件］，30 mg 併合群 1.2 件/100 人年［5 件］）であった。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.7 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.8 件/100 人年であった（ISS update Table 2.4__3.4.3.1）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 1.4 件/100 人年であり，上述の Cohort 1 で報告されていない投与中止に至った事象は 15 mg 併合群の COVID-19 肺炎 1 件，30 mg 併合群の虫垂炎及び肺炎が各 1 件であった（ISS update Table 2.4__3.4.4.1）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，15 mg 併合群で COVID-19 肺炎（2 件）並びに虫垂炎，COVID-19 及びクロストリジウム・ディフィシレ感染（各 1 件），30 mg 併合群で COVID-19 肺炎（2 件）並びに肛門膿瘍，虫垂炎，COVID-19，帯状疱疹及びクリプトコッカス性肺炎（各 1 件）であった（ISS update Table 2.4　3.9.1）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，申請時データカットオフ以降に新たに重篤な COVID-19 肺炎が 4 件（15 mg 併合群で 2 件，30 mg 併合群で 2 件），重篤な COVID-19 が 2 件（15 mg 併合群で 1 件，30 mg 併合群で 1 件）発現した（ISS update Table 2.4　3.9.1，2.7.4.2.1.8.2.5 項参照）。

30 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は，COVID-19 により死亡した（ISS update Table 2.4　3.8.3）。ALL $TRT_{[subj]}$集団で死亡に至った COVID-19 を発現した被験者と同一被験者であり，本被験者の詳細は 2.7.4.2.1.6.6 項に示す。

RESP MAIN 集団のハザードプロットから，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の重篤な感染症の発現リスクは投与 72 週にわたり比較的一定であり，15 mg と比較して 30 mg を投与された被験者のリスクは高くないことが示された（図 2.7.4-6）。投与 72 週時以降は，被験者数が少ないため，結果の解釈には限界がある。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.8 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 8.6 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　3.4.1.2_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では細菌性関節炎及び大腸感染が各 1 件，30 mg 併合群では帯状疱疹性髄膜炎 1 件，プラセボ併合群ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎が各 1 件であった。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 8.6 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　3.2.8_J）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年（細菌性関節炎 1 件），30 mg 併合群で 2.5 件/100 人年（帯状疱疹性髄膜炎 1 件）であり，プラセボ併合群では認められなかった（J-ISS update Table 2.4　3.2.11_J 及び ISS update Table 2.4　3.9.1）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 6.0 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4__3.4.1.2_J）。上述の Cohort 1 で報告されていない重篤な感染症は，30 mg 併合群で帯状疱疹 2 件，並びに虫垂炎及び肺炎が各 1 件であり，15 mg 併合群では認められなかった。このうち，帯状疱疹 1 件は高度であり，虫垂炎及び肺炎の各 1 件は高度で治験薬の投与中止に至った（J-ISS update Table 2.4__3.2.8_J，Table 2.4__3.2.11_J 及び ISS update Table 2.4__3.9.1）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，30 mg 併合群で虫垂炎（1 件）であり，15 mg 併合群では認められなかった（ISS update Table 2.4__3.9.1）。RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，死亡に至った重篤な感染症は認められなかった（ISS update Table 2.4　3.8.3）。

表 2.7.4-84. 重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数（RESP MAIN 集団，更新）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=135.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=199.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=218.5) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=413.8) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=425.2) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event	8 (5.9) [5.9]	10 (5.0) [5.0]	7 (3.2) [3.2]	18 (4.3) [4.5]	19 (4.5) [4.3]
感染症および寄生虫症	8 (5.9) [5.9]	10 (5.0) [5.0]	7 (3.2) [3.2]	18 (4.3) [4.5]	19 (4.5) [4.3]
腹部膿瘍	1 (0.7) [0.8]	0	0	0	0
急性心内膜炎	1 (0.7) [0.7]	0	0	0	0
肛門膿瘍	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.2) [0.2]	2 (0.5) [0.4]
虫垂炎	0	0	0	1 (0.2) [0.3]	1 (0.2) [0.2]
細菌性関節炎	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.2) [0.3]	0
乳房膿瘍	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.2) [0.3]	0
気管支炎	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.2) [0.2]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=135.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=199.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=218.5) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=413.8) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=425.2) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
感染性滑液包炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.2) [0.2]
COVID-19	0	0	1 (0.5) [0.5]	2 (0.5) [0.4]	3 (0.7) [0.7]
COVID-19肺炎	1 (0.7) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.9) [0.9]	3 (0.7) [0.8]	5 (1.2) [1.1]
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.2) [0.3]	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.5) [0.5]	0	2 (0.5) [0.5]	0
帯状疱疹	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.2) [0.2]	3 (0.7) [0.7]
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.2) [0.2]
耳帯状疱疹	0	0	0	1 (0.2) [0.3]	0
インフルエンザ	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.2) [0.2]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=135.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=199.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=218.5) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=413.8) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=425.2) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
大腸感染	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.2) [0.3]	0
乳腺炎	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.2) [0.3]	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7) [0.8]	0	0	0	0
肺炎	3 (2.2) [2.1]	0	0	0	1 (0.2) [0.2]
クリプトコッカス性肺炎	0	0	2 (0.9) [0.9]	0	2 (0.5) [0.5]
扁桃炎	1 (0.7) [0.7]	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.

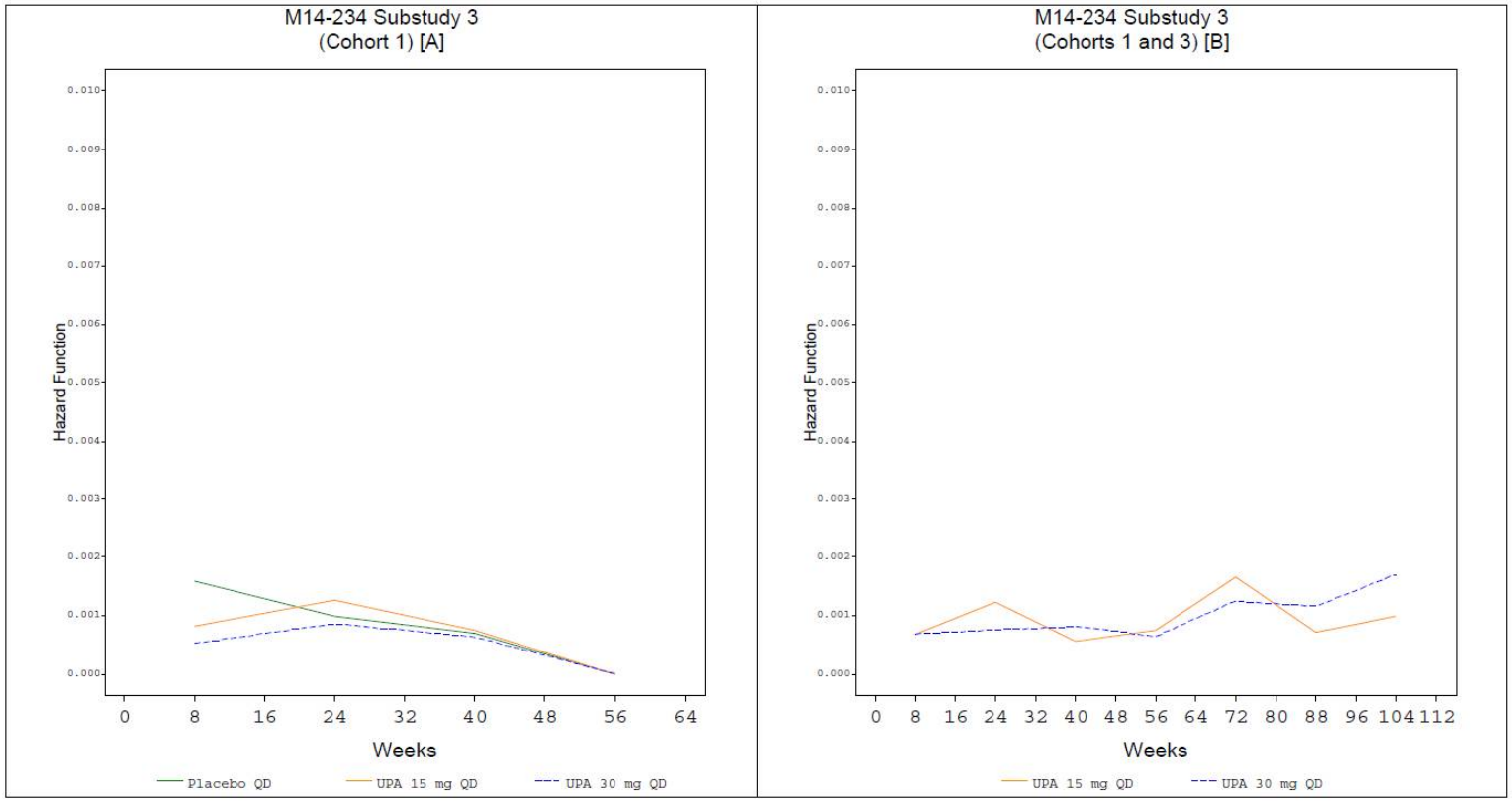
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[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.

SSA = Study-size adjusted.

Cross reference：ISS update Table 2.4__3.4.1.2

図 2.7.4-6. 重篤な感染症のハザードプロット（RESP MAIN 集団，更新）



[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.

PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Cross reference：ISS update Figure 2.4__3.4.6.2

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4-85 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 5.5 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 4.6 件/100 人であり，全ウパダシチニブ併合群では 4.5 件/100 人年であった。多く認められた事象（45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 1.0 件/100 人年以上）は，COVID-19 肺炎（45 mg/15 mg 併合群 1.1 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 1.4 件/100 人年）であった（COVID-19 関連事象の詳細は 2.7.4.2.1.8.2.6 項参照）。

高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 3.5 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 2.9 件/100 人年であり，全ウパダシチニブ併合群では 2.4 件/100 人年であった（ISS update Table 2.4　4.4.3.1）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.6 件/100 人年（腹部膿瘍，細菌性関節炎，COVID-19 肺炎及び帯状疱疹が各 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 1.0 件/100 人年（クリプトコッカス性肺炎 2 件並びに虫垂炎，COVID-19 肺炎，帯状疱疹性髄膜炎及び肺炎が各 1 件）であり，全ウパダシチニブ併合群では 0.6 件/100 人年であった（ISS update Table 2.4　4.4.4.1）。

45 mg/30 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は，COVID-19 により死亡した（表 2.7.4-58）。本被験者の詳細は 2.7.4.2.1.6.6 項に示す。

2.7.4.5.1 項及び 2.7.4.5.2 項に示す部分集団解析に加えて，重篤な感染症のリスク因子（ベースライン時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及び喫煙歴）を因子とした部分集団解析（更新）を実施した。その結果，慢性閉塞性肺疾患の既往歴及び喫煙歴は，重篤な感染症のリスクを増加させなかった（ISS update Table 2.4　4.5.5.1 及び Table 2.4　4.5.5.3）。全ウパダシチニブ併合群では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現被験者数は，糖尿病の既往歴のない被験者で 4.1 例/100 人年，糖尿病の既往歴のある被験者で 5.4 例/100 人年であった（ISS update Table 2.4　4.5.5.2）。ただし，これらのリスク因子のある被験者数が少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 3.6 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 5.9 件/100 人年であり，全ウパダシチニブ併合群では 4.2 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.4.1.1 J）。発現した事象は，45 mg/15 mg 併合群では虫垂炎，細菌性関節炎，サイトメガロウイルス感染及び大腸感染が各 1 件，45 mg/30 mg 併合群では帯状疱疹 2 件，並びに虫垂炎，COVID-19，帯状疱疹性髄膜炎及び肺炎が各 1 件であった。また，45 mg/プラセボ併合群では帯状疱疹，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎及び肛門性器疣贅が各 1 件，45 mg/非移行併合群ではウイルス感染 1 件，

< 45 mg/≤ 30 mg 併合群では帯状疱疹 1 件，15–30 mg/プラセボ併合群では帯状疱疹及び腎盂腎炎が各 1 件認められ，プラセボ併合群では認められなかった。

高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 1.8 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 4.0 件/100 人年であり，全ウパダシチニブ併合群では 2.0 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.2.5 J）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.9 件/100 人年（細菌性関節炎 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 3.0 件/100 人年（帯状疱疹性髄膜炎，虫垂炎及び肺炎が各 1 件）であり，全ウパダシチニブ併合群では 1.4 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.2.7 J 及び ISS update Table 2.4　4.8.1）。

全ウパダシチニブ併合群の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現被験者数は，ベースライン時の糖尿病の既往歴別の部分集団解析では，既往歴のある被験者（対象被験者 9 例）で 0 例/100 人年，既往歴のない被験者（対象被験者 184 例）で 4.5 例/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.5.5.2 J）。喫煙歴別の部分集団解析については，非喫煙者（対象被験者 91 例）で 4.4 例/100 人年，現喫煙者（対象被験者 19 例）で 3.6 例/100 人年，元喫煙者（対象被験者 83 例）で 4.4 例/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.5.5.3 J）。なお，ベースライン時の慢性閉塞性肺疾患の既往歴別の部分集団解析も実施したが，ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団ではベースライン時に慢性閉塞性肺疾患の既往歴のある被験者はいなかった（J-ISS update Table 2.4　4.5.5.1 J）。

表 2.7.4-85. 重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数（ALL TRT[subj]集団，更新）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5) Events (E/100 PYs)	------ Induction Dose < 45 mg QD [B] ------- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2) Events (E/100 PYs)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5) Events (E/100 PYs)
Any adverse event	10 (7.6)	2 (1.6)	32 (4.6)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.1)
肝炎	0	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	10 (7.6)	2 (1.6)	27 (3.9)
腹部膿瘍	0	0	0
急性心内膜炎	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	0
虫垂炎	0	0	0
細菌性関節炎	0	0	0

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2) Events (E/100 PYs)
Any adverse event	3 (12.5)	16 (3.3)	34 (5.5)	27 (4.6)	105 (4.5)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (<0.1)
肝炎	0	0	0	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	3 (12.5)	15 (3.1)	34 (5.5)	27 (4.6)	99 (4.2)
腹部膿瘍	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
急性心内膜炎	0	1 (0.2)	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.1)
虫垂炎	0	0	4 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.2)
細菌性関節炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5) Events (E/100 PYs)	------ Induction Dose < 45 mg QD [B] ------- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2) Events (E/100 PYs)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
乳房膿瘍	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (0.1)
感染性滑液包炎	0	0	0
COVID-19	0	0	1 (0.1)
COVID-19肺炎	0	0	2 (0.3)
蜂巣炎	3 (2.3)	0	0
感染性胆嚢炎	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8)	0	1 (0.1)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
乳房膿瘍	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
気管支炎	0	0	1 (0.2)	0	2 (<0.1)
感染性滑液包炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
COVID-19	0	1 (0.2)	4 (0.6)	4 (0.7)	10 (0.4)
COVID-19肺炎	0	4 (0.8)	7 (1.1)	8 (1.4)	20 (0.9)
蜂巣炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
感染性胆嚢炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	2 (0.3)	0	3 (0.1)
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5) Events (E/100 PYs)	------ Induction Dose < 45 mg QD [B] ------- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2) Events (E/100 PYs)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
デング熱	0	0	0
医療機器関連敗血症	0	0	0
腸球菌感染	1 (0.8)	0	0
大腸菌感染	1 (0.8)	0	1 (0.1)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (0.1)
胃腸炎	1 (0.8)	0	4 (0.6)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0
消化管感染	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
デング熱	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
医療機器関連敗血症	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
腸球菌感染	0	0	0	0	0
大腸菌感染	0	0	0	0	1 (<0.1)
大腸菌性敗血症	0	0	0	0	1 (<0.1)
胃腸炎	0	0	0	0	4 (0.2)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)
消化管感染	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5) Events (E/100 PYs)	------ Induction Dose < 45 mg QD [B] ------- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2) Events (E/100 PYs)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
帯状疱疹	0	1 (0.8)	1 (0.1)
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	0
耳帯状疱疹	0	0	0
伝染性単核症	0	0	2 (0.3)
インフルエンザ	0	0	0
大腸感染	0	0	0
乳腺炎	0	0	0
筋膿瘍	1 (0.8)	0	0
精巣炎	0	0	1 (0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
帯状疱疹	0	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.5)	7 (0.3)
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
耳帯状疱疹	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
伝染性単核症	0	0	0	0	2 (<0.1)
インフルエンザ	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
大腸感染	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
乳腺炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
筋膿瘍	0	0	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	1 (<0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5) Events (E/100 PYs)	------ Induction Dose < 45 mg QD [B] ------- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2) Events (E/100 PYs)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
毛巣嚢胞	0	0	1 (0.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0
肺炎	0	0	3 (0.4)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.1)
クリプトコッカス性肺炎	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.1)
ウイルス性肺炎	0	0	1 (0.1)
処置後感染	1 (0.8)	0	0
術後創感染	0	0	1 (0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
毛巣嚢胞	0	0	0	0	1 (<0.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.2)	0	0	0
肺炎	0	4 (0.8)	0	2 (0.3)	6 (0.3)
細菌性肺炎	0	0	0	0	1 (<0.1)
クリプトコッカス性肺炎	0	0	0	2 (0.3)	2 (<0.1)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	1 (<0.1)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (<0.1)
処置後感染	0	0	0	0	0
術後創感染	0	0	0	0	1 (<0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5) Events (E/100 PYs)	------ Induction Dose < 45 mg QD [B] ------- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2) Events (E/100 PYs)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
腎盂腎炎	0	1 (0.8)	0
直腸膿瘍	0	0	0
RSウイルス感染	0	0	0
敗血症	0	0	2 (0.3)
副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0
扁桃炎	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	2 (0.3)
ウイルス感染	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2) Events (E/100 PYs)
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (<0.1)
直腸膿瘍	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
RSウイルス感染	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
敗血症	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.1)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	1 (0.2)	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	0	0	2 (<0.1)
ウイルス感染	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)
ウイルス性咽頭炎	1 (4.2)	0	0	0	1 (<0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction = PBO [A] PBO (N=378) (PYs=131.5) Events (E/100 PYs)	------ Induction Dose < 45 mg QD [B] ------- UPA 15-30 mg/ PBO (N=36) (PYs=125.2) Events (E/100 PYs)	 UPA < 45 mg/ <= 30 mg (N=285) (PYs=699.5) Events (E/100 PYs)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0
肛門性器疣贅	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.1)
出血性膀胱炎	0	0	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	0	0	3 (0.4)
前立腺炎	0	0	3 (0.4)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Induction Dose = 45 mg QD [C] UPA 45 mg/ NM (N=129) (PYs=24.1) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ PBO (N=245) (PYs=478.5) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 15 mg (N=306) (PYs=622.4) Events (E/100 PYs)	UPA 45 mg/ 30 mg (N=307) (PYs=591.7) Events (E/100 PYs)	Any UPA (N=1308) (PYs=2350.2) Events (E/100 PYs)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
肛門性器疣贅	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (<0.1)
出血性膀胱炎	0	0	0	0	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	3 (0.1)
前立腺炎	0	0	0	0	3 (0.1)

NM = Subject did not receive any dose of study drug during maintenance or long-term extension; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
Note: PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects normalized by 365.25, and rounded to one decimal place.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
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.
[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).

Cross reference：ISS update Table 2.4__4.4.1.1

B 型肝炎の再活性化

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，スクリーニング時の B 型肝炎ウイルスコア抗体（以下「HBc Ab」）検査結果が陽性であった被験者は，B 型肝炎ウイルス（以下「HBV」）DNA PCR 定性検査の結果が陰性で，活動性 B 型肝炎疾患のエビデンスがない場合に，試験に参加可能とした。

UC の臨床試験では，B 型肝炎の再活性化は報告されなかった。検出可能な HBV DNA 量（PT：B 型肝炎 DNA 測定陽性）は，UC の臨床試験で 3 例（ウパダシチニブ投与中が 2 例，プラセボ投与中が 1 例）に 4 件報告された（表 2.7.4.7-27）。3 例すべてが中国からの報告であり，スクリーニング時に HBc Ab 検査結果が陽性で，HBV DNA PCR 定性検査の結果が陰性であった。これらの 3 例は無症候性であり，HBV DNA 量は低く（20 IU/mL 未満），治験責任医師により臨床的な意味はないと判断された。これらの被験者は，治験実施計画書に従い試験を中止した。

- 被験者番号 [redacted]：6[redacted] 歳のアジア人男性，導入療法期及び維持療法期にプラセボ，長期継続投与期にウパダシチニブ 15 mg を投与されていた。長期継続投与期間中，治験薬投与 194 日及び投与 366 日目に B 型肝炎 DNA 測定陽性の非重篤な事象を発現し，治験薬の投与は中止された。肝酵素は基準値であった。
- 被験者番号 [redacted]：4[redacted] 歳のアジア人男性，導入療法期にウパダシチニブ 45 mg，維持療法期にウパダシチニブ 30 mg を投与されていた。維持療法期間中，ウパダシチニブの投与 111 日目に，B 型肝炎 DNA 測定陽性の非重篤な事象を発現し，治験薬の投与は中止された。肝酵素は基準値であった。
- 被験者番号 [redacted]：6[redacted] 歳のアジア人男性，導入療法期及び維持療法期にプラセボを投与されていた。治験薬投与 198 日目に B 型肝炎 DNA 測定陽性の非重篤な事象を発現し，治験薬の投与は中止された。肝酵素は基準値であった。

申請時データカットオフ以降に B 型肝炎の再活性化は報告されず，新たに報告された B 型肝炎 DNA 測定陽性もなかった（表 2.7.4.7-100）。

2.7.4.2.1.9.2 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）

背景

UC 患者は，免疫調節療法を受けていることもあり，日和見感染のリスクが高い[6, 13]。

フランスで実施された全国集団ベース研究では，IBD 患者（CD 及び UC を含む）における日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，0.08 であった[8]。IBD 治療別では，IBD 患者における日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，抗 TNF 製剤による単独療法を受けた患者で 0.21，チオプリン製剤と抗 TNF 製剤の併用療法を受けた患者で 0.41 であった[8]。日和見感染の原因は，ウイルス（38.9%），マイコバクテリア（25.4%），細菌（23.7%），真菌（11.3%）及び寄生虫（0.7%）であった[8]。IBD 患者で多く認められた日和見感染（100 人あたりの有病率）は，帯状疱疹（0.39）及び結核（0.26）であった[14]。中等症から重症の UC 患者におけるサイトメガロウ

イルス（以下「CMV」）感染の有病率は，16%–34%の範囲であった[15]。CMV に感染する割合は，CD 患者と比較して UC 患者の方が高く，UC 患者で CMV の再活性化はまれではない[15]。

UC 患者 128540 人を対象とした大規模商用データベース（Explorys 社，米国オハイオ州クリーブランド）を用いて米国で実施された後ろ向き研究では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を含む）の有病率は UC 患者で 19.2%，非 IBD 患者で 7%であり，有病率比は 2.74（95%CI：2.71–2.77）であった[16]。

CMQ「日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）」の検索基準を用いて日和見感染を特定した。本 CMQ は，Winthrop[17] が提案した日和見感染の定義を一部改変したもので，咽頭及び食道のカンジタ感染症は含むが，口腔カンジダ症は含まない。また，帯状疱疹及び活動性結核は，個別に検討するために異なる CMQ で特定し，それぞれ 2.7.4.2.1.9.3 項及び 2.7.4.2.1.9.4 項に示す。

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団の日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現割合を表 2.7.4-86 に示す。

PC IND 集団では，日和見感染の発現割合は 45 mg 併合群で 0.4%（3/719 例），プラセボ併合群で 0.3%（1/378 例）であった。発現した事象は，サイトメガロウイルス感染（45 mg 併合群 0.1%［1 例］，プラセボ併合群 0.3%［1 例］，以下同順），サイトメガロウイルス性大腸炎（0.1%［1 例］，0%）及び口腔真菌感染（0.1%［1 例］，0%）であった。重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4 1.2.4，Table 2.4 1.2.7 及び Table 2.4 1.2.10）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現割合は 45 mg 併合群で 0.9%（1/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4 1.4.1.2 J）。45 mg 併合群の 1 例に発現した事象は，サイトメガロウイルス性大腸炎であった。当該事象は非重篤であり，高度ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった（J-ISS Table 2.4 1.2.4 J，Table 2.4 1.2.7 J 及び Table 2.4 1.2.10 J）。

表 2.7.4-86. 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現割合（PC IND 集団）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
Any adverse event	1 (0.3) [0.2]	3 (0.4) [0.4]
感染症および寄生虫症	1 (0.3) [0.2]	3 (0.4) [0.4]
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (0.1) [0.1]
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
口腔真菌感染	0	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Cross reference：ISS Table 2.4__1.4.1.2

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の延長治療期終了時までの発現割合は 1.6%（2/127 例）であった（表 2.7.4-65）。重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4　2.2.6，Table 2.4　2.2.9 及び Table 2.4　2.2.12）。

日和見感染の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 10.0 件/100 人年（発現件数：2 件），延長治療期終了時までで 5.1 件/100 人年（発現件数：2 件）であった（表 2.7.4-66）。

日本人部分集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の延長治療期終了時までの発現割合は 7.1%（1/14 例）であった（表 2.7.4-67）。認められた事象は，サイトメガロウイルス性大腸炎であった（ISS Table 2.4　2.6.2）。

日和見感染の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 46.8 件/100 人年（発現件数：1 件），延長治療期終了時までで 23.2 件/100 人年（発現件数：1 件）であった（表 2.7.4-68）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4-87 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，日和見感染の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 1.1 件/100 人年（サイトメガロウイルス感染及び食道カンジダ症が各 1 件），30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（クリプトコッカス性肺炎 1 件），プラセボ併合群で 1.6 件/100 人年（サイトメガロウイルス感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各 1 件）であった。このうち，クリプトコッカス性肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（いずれの事象も重篤な感染症［2.7.4.2.1.9.1 項］に示した事象と同一事象）が，重篤で，高度であった（ISS Table 2.4　3.9.2）。投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4　3.4.4.2）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，上述の Cohort 1 で報告された日和見感染以外は認められなかった。日和見感染の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0.6 件/100 人年，30 mg 併合群で 0.3 件/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 Cohort 1 では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，プラセボ併合群で 4.6 件/100 人年（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 件）であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった（J-ISS

Table 2.4　3.4.1.4_J）。プラセボ併合群で発現したニューモシスチス・イロベチイ肺炎（重篤な感染症［2.7.4.2.1.9.1 項］に示した事象と同一事象，当該事象の詳細は後述の ALL $TRT_{[subj]}$集団の項を参照）は，重篤で，高度であり，治験薬の投与中止には至らなかった（J-ISS Table 2.4　3.2.5_J，Table 2.4　3.2.8_J 及び Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，日和見感染は認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.4.1.4_J）。

表 2.7.4-87. 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数（RESP MAIN 集団）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event	2 (1.6) [1.7]	2 (1.1) [1.0]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.3]
感染症および寄生虫症	2 (1.6) [1.7]	2 (1.1) [1.0]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.3]
サイトメガロウイルス感染	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
食道カンジダ症	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
クリプトコッカス性肺炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Cross reference：ISS Table 2.4__3.4.1.4

314

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.4 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-57）。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（クリプトコッカス性肺炎 1 件）であった（ISS Table 2.4　4.4.3.2）。重篤な事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（クリプトコッカス性肺炎 1 件）であった（ISS Table 2.4　4.4.2.1）。いずれの併合群でも，投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4　4.4.4.2）。

多く認められた日和見感染は，CMV 感染（サイトメガロウイルス感染［PT］又はサイトメガロウイルス性大腸炎［PT］）であった（合計 5 件，ウパダシチニブ投与中が 3 件，プラセボ投与中が 2 件）（ISS Table 2.4　4.8.2）。ウパダシチニブ投与中の CMV 感染のうち 2 件は無症候性であった。症候性の CMV 感染を発現した 1 例では，複数回の下痢及び血便排泄が認められた。また，1 例（無症候性）は大腸内視鏡検査で CMV と診断され，それ以外の 2 例は抗原又は DNA 検査で CMV と診断された。重篤及び投与中止に至った CMV 感染は認められなかった（ISS Table 2.4　4.4.2.1 及び Table 2.4　4.4.4.2）。中等症から重症の活動性 UC を有する被験者集団において，CMV 感染は予測できない事象ではない（上述の背景を参照）。

重篤なクリプトコッカス性肺炎 1 件が，45 mg/30 mg 併合群の 6[redacted] 歳アジア人（中国）男性（被験者番号[redacted]，M14-234 試験 SS 3）のウパダシチニブ 30 mg 投与中に認められた（ISS Table 2.4　4.8.2）。当該事象は高度であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断された。当該事象により，治験薬は休薬された（ISS Table 2.4　4.8.2）。

45 mg/プラセボ併合群で認められたニューモシスチス・イロベチイ肺炎は，導入療法期のウパダシチニブ 45 mg から維持療法期のプラセボに再ランダム化後の投与 4 日目（したがって，ウパダシチニブ最終投与後 30 日以内）に発現した。当該事象を発現した被験者（被験者番号[redacted]，M14-234 試験 SS 3，日本）は，プレドニゾロン 2.5 mg/日を併用していた。当該事象は，重篤で，高度であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断された。当該事象により治験薬は休薬された（ISS Table 2.4　4.8.2）。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/30 mg 併合群で 1.3 件/100 人年（サイトメガロウイルス性大腸炎 1 件）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4　4.4.1.2 J）。また，45 mg/プラセボ併合群ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 1 件（1.6 件/100 人年）認められ，45 mg/非移行併合群，＜45 mg/≤30 mg 併合群，15–30 mg/プラセボ併合群及びプラセボ併合群では日和見感染は認められなかった。

45 mg/30 mg 併合群及び 45 mg/プラセボ併合群で発現した事象のうち，高度及び重篤な事象は，45 mg/プラセボ併合群のニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 件（1.6 件/100 人年）であり（J-ISS Table 2.4　4.2.5_J 及び Table 2.4　4.2.3_J），投与中止に至った事象はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4　4.2.7_J）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4-88 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，日和見感染の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 1.0 件/100 人年（サイトメガロウイルス感染及び食道カンジダ症が各 1 件），30 mg 併合群で 0.9 件/100 人年（クリプトコッカス性肺炎 2 件），プラセボ併合群で 1.5 件/100 人年（サイトメガロウイルス感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各 1 件）であった。このうち，クリプトコッカス性肺炎 2 件及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 件（いずれの事象も重篤な感染症［2.7.4.2.1.9.1 項］に示した事象と同一事象）は，重篤で，高度であり，クリプトコッカス性肺炎 2 件は，治験薬の投与中止に至った（ISS update Table 2.4　3.9.2）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，日和見感染の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 0.7 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていない日和見感染は，30 mg 併合群のサイトメガロウイルス性大腸炎 1 件であった。上述の Cohort 1 で報告されていない高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS update Table 2.4__3.9.2）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，30 mg 併合群でサイトメガロウイルス性大腸炎及びクリプトコッカス性肺炎（各 1 件）であり，15 mg 併合群では認められなかった。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，プラセボ併合群で 4.3 件/100 人年（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 件）であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった（J-ISS update Table 2.4　3.4.1.4_J）。プラセボ併合群で発現したニューモシスチス・イロベチイ肺炎は，重篤で，高度であり，治験薬の投与中止には至らなかった（J-ISS update Table 2.4　3.2.5_J，Table 2.4　3.2.8_J 及び Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，日和見感染は認められなかった（J-ISS update Table 2.4__3.4.1.4_J）。

表 2.7.4-88. 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数（RESP MAIN 集団，更新）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=135.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=199.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=218.5) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=413.8) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=425.2) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event	2 (1.5) [1.6]	2 (1.0) [0.9]	2 (0.9) [0.9]	2 (0.5) [0.5]	3 (0.7) [0.7]
感染症および寄生虫症	2 (1.5) [1.6]	2 (1.0) [0.9]	2 (0.9) [0.9]	2 (0.5) [0.5]	3 (0.7) [0.7]
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]
サイトメガロウイルス感染	1 (0.7) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.2) [0.2]	0
食道カンジダ症	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.2) [0.2]	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7) [0.8]	0	0	0	0
クリプトコッカス性肺炎	0	0	2 (0.9) [0.9]	0	2 (0.5) [0.5]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Cross reference：ISS update Table 2.4__3.4.1.4

317

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.7 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-121）。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（サイトメガロウイルス感染 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 0.3 件/100 人年（クリプトコッカス性肺炎 2 件）であった（ISS update Table 2.4　4.4.3.2）。重篤な事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（サイトメガロウイルス感染 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 0.3 件/100 人年（クリプトコッカス性肺炎 2 件）であった（ISS update Table 2.4　4.4.2.1）。投与中止に至った事象事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.3 件/100 人年（クリプトコッカス性肺炎 2 件）であった（ISS update Table 2.4　4.4.4.2）。

多く認められた日和見感染は，CMV 感染（サイトメガロウイルス感染［PT］又はサイトメガロウイルス性大腸炎［PT］）であった（合計 7 件，ウパダシチニブ投与中が 5 件，プラセボ投与中が 2 件）（ISS update Table 2.4　4.8.2）。これらのうち，重篤な CMV 感染はウパダシチニブ投与中に発現したサイトメガロウイルス感染 1 件であり，投与中止に至った CMV 感染は認められなかった。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.9 件/100 人年（サイトメガロウイルス感染 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 1.0 件/100 人年（サイトメガロウイルス性大腸炎 1 件）であった（J-ISS update Table 2.4　4.4.1.2 J）。また，45 mg/プラセボ併合群ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 1 件（1.2 件/100 人年）認められ，45 mg/非移行併合群，＜45 mg/≦30 mg 併合群，15–30 mg/プラセボ併合群及びプラセボ併合群では日和見感染は認められなかった。

45 mg/15 mg 併合群，45 mg/30 mg 併合群及び 45 mg/プラセボ併合群で発現した事象のうち，高度及び重篤な事象は，45 mg/15 mg 併合群のサイトメガロウイルス感染 1 件（0.9 件/100 人年）及び 45 mg/プラセボ併合群のニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 件（1.2 件/100 人年）であり（J-ISS update Table 2.4　4.2.5 J 及び Table 2.4　4.2.3 J），投与中止に至った事象はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS update Table 2.4　4.2.7 J）。

2.7.4.2.1.9.3　帯状疱疹

背景

IMS LifeLink® Information Assets - Health Plan Claims Database の管理データを用いて米国で実施された後ろ向きコホート研究によると，帯状疱疹の年間発現率（100 人年あたり）は，非 UC 患

者で 0.45 であったのに対し UC 患者では 0.67 であり，発現率比は 1.50（95%CI：1.40–1.61）であった[18]。

UC 患者を対象としたウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，ウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者の 3.7%（48/1304 例）が帯状疱疹ワクチンの接種歴を有していた（ISS Table 2.4　4.6.4）。

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，再発性若しくは播種性帯状疱疹，又は播種性単純ヘルペスの既往を有する患者を試験対象から除外した。

ヘルペス後神経痛（PT）を含む CMQ「帯状疱疹」の検索基準を用いて，重篤及び非重篤のすべての帯状疱疹を特定した。また，第 IIb 相及び第 III 相試験では，帯状疱疹の関連情報を症例報告書で報告するよう治験責任医師に依頼した。その情報を以下に要約した。

帯状疱疹が認められた被験者では，帯状疱疹に対するリスク因子を評価するため，4 つの部分集団カテゴリーを調査した。調査した部分集団カテゴリーは，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），及び帯状疱疹ワクチンの接種歴（あり，なし）であった。

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団の帯状疱疹の発現割合を表 2.7.4-89 に示す。

PC IND 集団では，帯状疱疹の発現割合は 45 mg 併合群で 0.6%（4/719 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。高度及び重篤な事象は認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.7 及び Table 2.4　1.2.4）。認められた事象の半数以上は，治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 2.4　1.9.4）。投与中止に至った事象は，45 mg 併合群の 1 例（帯状疱疹［PT］，被験者番号 [redacted]，日本，M14-234 試験 SS 2 の 45 mg 群）で認められた（ISS Table 2.4__1.9.4）。認められた帯状疱疹感染は，複数の皮膚分節にまたがる片側性の病変であった。当該被験者の帯状疱疹ワクチンの接種状況は不明であった。

45 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 1 の 45 mg 群）は，非重篤な播種性帯状疱疹を発現した（ISS Table 2.4__1.9.4）。当該事象は皮膚に限局しており，中枢神経系の合併症はなかった。皮膚分節の病変数は報告されなかった。当該事象は中等度で，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断され，治験薬を休薬することなく，11 日後に回復した。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，帯状疱疹の発現割合は 45 mg 併合群で 0.9%（1/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4　1.4.1.4 J）。この 45 mg 併合群の 1 例は，上述の被験者と同一被験者（被験者番号 [redacted]）であった（J-ISS Table 2.4　1.8.2 J，ISS Table 2.4__1.9.4）。当該被験者は，この帯状疱疹（PT）を発現した約 2

週間後にヘルペス後神経痛を発現した。帯状疱疹（PT）とヘルペス後神経痛のいずれも非重篤で，中等度であった。

表 2.7.4-89. 帯状疱疹の発現割合（PC IND 集団）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
Any adverse event	0	4 (0.6) [0.6]
感染症および寄生虫症	0	4 (0.6) [0.6]
帯状疱疹	0	3 (0.4) [0.4]
播種性帯状疱疹	0	1 (0.1) [0.2]
神経系障害	0	1 (0.1) [0.1]
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Cross reference：ISS Table 2.4__1.4.1.4

321

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，帯状疱疹の延長治療期終了時までの発現割合は 3.9%（5/127 例）であった（表 2.7.4-65）。いずれの事象も病変は 1 つの皮膚分節のみに認められ，いずれも非重篤であり，高度ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった（ISS Table 2.4　2.2.6，Table 2.4　2.2.9 及び Table 2.4　2.2.12）。認められた事象のほとんどが，治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 2.4　2.6.4）。

帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 5.0 件/100 人年（発現件数：1 件），延長治療期終了時までで 15.3 件/100 人年（発現件数：6 件）であった（表 2.7.4-66 及び表 2.7.4.7-58）。

日本人部分集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，帯状疱疹の延長治療期終了時までの発現割合は 7.1%（1/14 例）であった（表 2.7.4-67）。認められた事象は，帯状疱疹（PT）であった（ISS Table 2.4　2.6.4）。

帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 0 件/100 人年，延長治療期終了時までで 23.2 件/100 人年（発現件数：1 件）であった（表 2.7.4-68）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4-90 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 0 件/100 人年であった。重篤な事象は，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件認められた（ISS Table 2.4　3.4.2.3）。重篤な事象の詳細を以下に示す（ISS Table 2.4　3.9.4）。

- 被験者番号 [redacted]（M14-234 試験 SS 3 のウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回群［以下「15 mg 群」］）：6[redacted] 歳白人女性，投与 162 日目に右目に疼痛，腫脹及び発疹が認められた。被験者は，第 5 脳神経（1 つの皮膚分節のみ）に認められた帯状疱疹（PT）のため入院し，抗ウイルス剤が投与された。治験薬は休薬された。被験者は軽快し，投与 168 日目に退院した。帯状疱疹（PT）は，投与 183 日目に回復と判断され，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断された。被験者は帯状疱疹の既往歴はなく，帯状疱疹ワクチンは接種していなかった。
- 被験者番号 [redacted]（M14-234 試験 SS 3 のウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回群［以下「30 mg 群」］）：5[redacted] 歳アジア人（日本）女性，投与 169 日目に頭痛のため救急を受診した。髄膜炎が疑われ，腰椎穿刺による水痘帯状疱疹 PCR により確認された。皮疹から帯状疱疹（PT：帯状疱疹性髄膜炎）（片側性の複数の皮膚分節に病変あり）と診断され，抗ウイルス剤が投与された。治験薬は休薬された。投与 181 日目に再度実施した腰椎穿刺の結果，脳脊髄液中の細胞の減少及び髄膜炎の未回復が確認さ

れた。投与 192 日目に脳脊髄液の結果は陰性となり，投与 194 日目に被験者は退院した。当該事象と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。被験者は，帯状疱疹ワクチンの接種歴はなく，水痘及び帯状疱疹感染の既往歴もなかった。併用薬にはブデソニド及びベタメタゾンが含まれた。

投与中止に至った事象は，30 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹［PT］）認められ，15 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　3.4.4.4）。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件認められた（ISS Table 2.4　3.4.3.4 及び Table 2.4　3.9.4）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた帯状疱疹の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。上述の Cohort 1 で報告されていない重篤な事象 3 件を以下に示す（ISS Table 2.4__3.4.2.3 及び Table 2.4__3.9.4）。

- 被験者番号 [redacted]（M14-533 試験，15 mg 群）：5[redacted] 歳の白人男性，投与 388 日目に顔面麻痺を呈し，当初はベル麻痺と診断され，ステロイドの経口投与による治療を受けた。その 5 日後，被験者は左耳の炎症及び腫脹があり，顔面の左側下垂が回復しないため，入院した。被験者はラムゼーハント症候群（PT：耳帯状疱疹）と診断され，抗ウイルス剤の静脈内投与及びプレドニゾロンで治療された。治験薬は休薬された。被験者は症状が改善し，投与 396 日目に退院した。帯状疱疹と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。帯状疱疹ワクチンの接種状況は報告されなかった。併用薬にはメトトレキサート（以下「MTX」）が含まれた。
- 被験者番号 [redacted]（M14-533 試験，30 mg 群）：4[redacted] 歳のアジア人（日本）女性，投与 513 日目に頚部痛及び発疹があり，救急救命室を受診した。被験者は帯状疱疹（PT）と診断され，左肩部，左胸部及び左頚部の疼痛が高度であったため入院した。治験薬は休薬され，被験者はトアラセット（トラマドールとアセトアミノフェンの配合剤），アセトアミノフェン及びドンペリドンで治療された。被験者は投与 521 日目に退院した。帯状疱疹は投与 561 日目に回復と判断され，当該事象と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。被験者は帯状疱疹ワクチンを接種していなかった。
- 被験者番号 [redacted]（M14-234 試験 SS 3，30 mg 群）：6[redacted] 歳のアジア人（日本）男性，関連する病歴に帯状疱疹があり，左側の頭痛及びその後に左眼周囲の水疱を発現した。被験者は，投与 257 日目に，三叉神経第一枝の 1 つの皮膚分節に限局した帯状疱疹（PT）と診断された。被験者は入院し，抗ウイルス剤及び鎮痛薬で治療された。治験薬は休薬された。被験者は改善し，投与 267 日目に退院した。帯状疱疹は投与 281 日目に回復と判断され，当該事象と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。被験者は帯状疱疹ワクチンを接種していなかった。

<u>日本人部分集団</u>

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 10.6 件/100 人年（帯状疱疹［PT］4 件），30 mg 併合群で 10.8 件/100 人年（帯

状疱疹［PT］3 件，帯状疱疹性髄膜炎 1 件）であり，プラセボ併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4　3.4.1.8_J）。高度の事象は 30 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹性髄膜炎）認められた（J-ISS Table 2.4　3.2.8_J）。重篤な事象は 30 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹性髄膜炎 1 件，上述の被験者番号 [redacted]）認められた（J-ISS Table 2.4　3.2.5_J，Table 2.4　3.3.7_J 及び ISS Table 2.4　3.9.4）。投与中止に至った事象は 30 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹［PT］1 件）認められた（J-ISS Table 2.4　3.2.11_J，Table 2.4　3.3.13_J 及び ISS Table 2.4　3.9.4）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 8.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 13.5 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__3.4.1.8_J）。上述の Cohort 1 で報告されていない帯状疱疹は，15 mg 併合群の帯状疱疹（PT）1 件，30 mg 併合群の帯状疱疹（PT）3 件及びヘルペス後神経痛 1 件であった。このうち，重篤な事象は 30 mg 併合群で 2 件（帯状疱疹［PT］2 件，上述の被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）（J-ISS Table 2.4__3.2.5_J，Table 2.4__3.3.7_J，Table 2.4　3.8.1_J 及び ISS Table 2.4__3.9.4），高度の事象は 30 mg 併合群の帯状疱疹（PT）1 件（J-ISS Table 2.4__3.2.8_J，ISS Table 2.4__3.9.4）であり，投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.2.11_J）。

324

表 2.7.4-90. 帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数（RESP MAIN 集団）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event	0	11 (6.0) [5.8]	12 (6.0) [6.1]	18 (5.7) [5.6]	19 (6.3) [6.0]
感染症および寄生虫症	0	11 (6.0) [5.8]	12 (6.0) [6.1]	18 (5.7) [5.6]	18 (5.9) [5.7]
帯状疱疹	0	10 (5.5) [5.3]	11 (5.5) [5.5]	16 (5.0) [5.0]	17 (5.6) [5.4]
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
耳帯状疱疹	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Cross reference：ISS Table 2.4__3.4.1.8

325

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 6.4 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 5.0 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-59）。

重篤な事象は，45 mg/15 mg 併合群で 3 件（0.6 件/100 人年，帯状疱疹［PT］2 件，耳帯状疱疹 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 3 件（0.7 件/100 人年，帯状疱疹［PT］2 件，帯状疱疹性髄膜炎 1 件）認められた（ISS Table 2.4　4.4.2.3）。投与中止に至った事象は，45 mg/15 mg 併合群で 1 件（0.2 件/100 人年，帯状疱疹［PT］），45 mg/30 mg 併合群で 1 件（0.2 件/100 人年，帯状疱疹［PT］）認められた（ISS Table 2.4　4.4.4.4）。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.6 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.4.3.4 及び Table 2.4　4.8.4）。

全ウパダシチニブ併合群では，重篤な事象が 8 件（0.4 件/100 人年）（ISS Table 2.4　4.4.2.3），投与中止に至った事象が 5 件（0.3 件/100 人年）認められた（ISS Table 2.4　4.4.4.4）。上述の RESP MAIN 集団で報告されていない重篤な事象 3 件を以下に示す（ISS Table 2.4　4.8.4）。

- 被験者番号 [redacted]（M14-533 試験の 15 mg 群）：3[redacted] 歳のアジア人男性，投与 456 日目に腫脹を伴う右眼痛及び頭痛を呈した。被験者は，1 つの皮膚分節に限局した眼帯状疱疹（PT：帯状疱疹）と診断され，その後入院し，鍼治療，ヘリウムネオンレーザー治療及びカッピング治療を受けた。治験薬の投与は中止された。発疹及び頭痛は改善し，被験者は投与 472 日目に退院した。帯状疱疹と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。被験者は，水痘の既往歴はなく，帯状疱疹ワクチンは接種していなかった。
- 被験者番号 [redacted]（M14-533 試験の 15 mg 群）：5[redacted] 歳のアジア人（日本）女性，長期継続投与期にウパダシチニブ 15 mg を投与されていた。投与 893 日目に右後頚部及び頭部に皮膚痛を発現した。帯状疱疹（PT）が疑われたため，被験者は外来にてバラシクロビルで治療された。投与 897 日目に発熱及び 2 つの皮膚分節（右後頭部及び後頚部）に発疹が認められたため，被験者は入院した。治験薬は休薬された。被験者は抗ウイルス剤で治療され，投与 906 日目に退院した。帯状疱疹と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。被験者は帯状疱疹ワクチンを接種していなかった。併用薬にはデキサメタゾン口腔用軟膏が含まれた。
- 被験者番号 [redacted]（M14-533 試験の 15 mg 群）：6[redacted] 歳のアジア人（日本）男性，関連する病歴は水痘であった。投与 1045 日目，長期継続投与期にウパダシチニブ 15 mg を投与中に帯状疱疹（PT）の症状が発現した。投与 1064 日目に左三叉神経第一枝の帯状疱疹（PT），左眼の帯状疱疹性角結膜炎/眼瞼炎，及び左眼の高眼圧と診断された。治験薬は休薬され，被験者は抗ウイルス剤で治療された。その後，投与 1162 日目に眼圧下降目的の眼球手術のため入院し，投与 1163 日目に退院した。帯状疱疹と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。被験者は帯状疱疹ワクチンを接種していなかった。

ALL TRT[subj]集団では，ウパダシチニブを 1 回以上投与され，帯状疱疹の病変範囲が報告された被験者の多くで，1 つの皮膚分節に病変が認められた（ISS Table 2.4　4.4.7）。3 つ以上の皮膚

326

分節に病変が認められた被験者は，＜45 mg/≤30 mg 併合群の 2 例，15–30 mg/プラセボ併合群の 1 例及び 45 mg/15 mg 併合群の 1 例であった。眼周囲病変は，2 例（15–30 mg/プラセボ併合群及び 45 mg/15 mg 併合群の各 1 例）で認められた。45 mg/30 mg 併合群では，帯状疱疹の中枢神経系の合併症（髄膜脳炎の合併［PT：帯状疱疹性髄膜炎］）が 1 例認められた（表 2.7.4.7-59）。肺及び肝臓の合併症は認められなかった。

ALL TRT$_{[subj]}$集団では，全ウパダシチニブ併合群の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，地域別の部分集団解析では，他の地域と比較して日本（8.8 件/100 人年）及び日本を除くアジア（5.4 件/100 人年）の方が多かった（ISS Table 2.4　4.6.1）。年齢別の部分集団解析では，65 歳以上が最も多く（11.3 件/100 人年），次いで 50 歳以上 65 歳未満（7.2 件/100 人年）及び 50 歳未満（3.0 件/100 人年）の順であった（ISS Table 2.4　4.6.2）。帯状疱疹の既往歴別の部分集団解析では，既往歴のない被験者（4.4 件/100 人年）と比較して既往歴のある被験者（15.2 件/100 人年）の方が多かった（ISS Table 2.4　4.6.3）が，結果の解釈には既往歴のある被験者数が少なかったことを考慮する必要がある。帯状疱疹ワクチンの接種歴別の部分集団解析については，接種歴のある被験者数が少なすぎるため，意味のある比較ができなかった（ISS Table 2.4　4.6.4）。その他の部分集団解析については 2.7.4.5.1 項及び 2.7.4.5.2 項に示す。

帯状疱疹発現までの期間に一定のパターンは認められなかった（ウパダシチニブ投与での範囲：13–1282 日）（ISS Table 2.4　4.8.4 及び Figure 2.4　4.4.6.8）。

Cox 回帰モデルによる探索解析の結果を ISS Table 2.4　3.10.3 に示す。
ALL TRT 集団（すべての被験者）では，すべての有意なベースライン予測因子を含めた場合，併合群は帯状疱疹が発現する可能性と有意に関連していた。プラセボ併合群で事象の発現件数が 0 件であったことから 45 mg/プラセボ併合群を対照として用いたところ，帯状疱疹が 1 件以上発現する可能性は，45 mg/プラセボ併合群と比較して 45 mg/15 mg 併合群で 3.51 倍高く（95%CI：1.52–8.07），45 mg/30 mg 併合群で 2.32 倍高かった（95%CI：0.97–5.56）。治療とベースライン予測因子の間に有意な交互作用は認められなかった。

日本人部分集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 7.2 件/100 人年（帯状疱疹［PT］6 件），45 mg/30 mg 併合群で 10.6 件/100 人年（帯状疱疹［PT］6 件，並びに帯状疱疹性髄膜炎及びヘルペス後神経痛が各 1 件）であった（J-ISS Table 2.4　4.4.1.4 J）。全ウパダシチニブ併合群では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は 8.8 件/100 人年であった。また，45 mg/プラセボ併合群では帯状疱疹（PT）2 件，45 mg/非移行併合群では帯状疱疹（PT）3 件及びヘルペス後神経痛 1 件，＜45 mg/≤30 mg 併合群では帯状疱疹（PT）4 件，15–30 mg/プラセボ併合群では帯状疱疹（PT）2 件が認められ，プラセボ併合群では認められなかった。

高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/30 mg 併合群で 2.7 件/100 人年であり，45 mg/15 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ併合群では 1.1 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.2.5_J）。重篤な事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/30 mg 併合群で 4.0 件/100 人年（帯状疱疹［PT］2 件［上述の RESP MAIN 集団の被験者番号 [redacted]，[redacted]］，帯状疱疹性髄膜炎 1 件［上述の RESP MAIN 集団の被験者番号 [redacted]］）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ併合群では 1.8 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.2.3_J 及び ISS Table 2.4　4.8.4）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/30 mg 併合群で 1.3 件/100 人年（帯状疱疹［PT］1 件，被験者番号 [redacted]）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ併合群では 1.1 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.2.7_J 及び ISS Table 2.4　4.8.4）。

ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，帯状疱疹の病変範囲が報告された被験者の多くで，1 つの皮膚分節に病変が認められた（J-ISS Table 2.4　4.4.7_J）。3 つ以上の皮膚分節に病変が認められた被験者は，＜45 mg/≤30 mg 併合群の 1 例であった。眼周囲病変は，15–30 mg/プラセボ併合群の 1 例で認められた。45 mg/30 mg 併合群の 1 例では，帯状疱疹の中枢神経系の合併症（髄膜脳炎の合併）が認められた。肺及び肝臓の病変は認められなかった。

ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，全ウパダシチニブ併合群の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，年齢別の部分集団解析では，50 歳未満（対象被験者 116 例）で 6.5 件/100 人年，50 歳以上 65 歳未満（対象被験者 55 例）で 11.3 件/100 人年，65 歳以上（対象被験者 21 例）で 13.0 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.6.2_J）。帯状疱疹の既往歴別の部分集団解析では，既往歴のある被験者（対象被験者 8 例）で 17.3 件/100 人年，既往歴のない被験者（対象被験者 184 例）で 8.3 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.6.3_J）。帯状疱疹ワクチンの接種歴別の部分集団解析では，接種歴のある被験者（対象被験者 2 例）で 0 件/100 人年，接種歴のない被験者（対象被験者 190 例）で 9.0 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.6.4_J）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-122 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 7.3 件/100 人年，プラセボ併合群で 0 件/100 人年であった。重篤な事象は，15 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹［PT］），30 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹性髄膜炎）認められた（ISS update Table 2.4　3.4.2.3）。投与中止に至った事象は，30 mg 併合群で 3 件（帯状疱疹［PT］2 件及び帯状疱疹性髄膜炎 1 件）認められ，15 mg 併合群では認められなかった（ISS update Table 2.4　3.4.4.4）。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件認められた（ISS update Table 2.4　3.4.3.4 及び Table 2.4　3.9.4）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた帯状疱疹の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 5.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 6.6 件/100 人年であった。重篤な事象は，15 mg 併合群で 2 件（帯状疱疹［PT］1 件及び耳帯状疱疹 1 件），30 mg 併合群で 4 件（帯状疱疹［PT］3 件及び帯状疱疹性髄膜炎 1 件）認められ，上述の Cohort 1 で報告されていない重篤な事象は 15 mg 併合群の耳帯状疱疹（1 件），30 mg 併合群の帯状疱疹［PT］（3 件）であった（ISS update Table 2.4__3.4.2.3）。投与中止に至った事象は，30 mg 併合群で 3 件（帯状疱疹［PT］2 件及び帯状疱疹性髄膜炎 1 件）認められ，いずれも上述の Cohort 1 で報告された事象であり，15 mg 併合群では認められなかった（ISS update Table 2.4__3.4.4.4）。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 2 件認められた（ISS update Table 2.4__3.4.3.4 及び Table 2.4__3.9.4）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，いずれの併合群でも帯状疱疹［PT］（15 mg 併合群 4 件，30 mg 併合群 9 件）であった（ISS update Table 2.4__3.9.4）。このうち，30 mg 併合群の 1 件（被験者番号 [redacted]）は重篤な事象であり，詳細を後述の ALL $TRT_{[subj]}$集団の項に示す。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，いずれも投与中止に至った事象ではなかった。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 9.7 件/100 人年（帯状疱疹［PT］4 件），30 mg 併合群で 14.9 件/100 人年（帯状疱疹［PT］5 件，帯状疱疹性髄膜炎 1 件）であり，プラセボ併合群では認められなかった（J-ISS update Table 2.4　3.4.1.8_J）。高度の事象は 30 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹性髄膜炎）認められた（J-ISS update Table 2.4　3.2.8_J 及び ISS update Table 2.4　3.9.4）。重篤な事象は 30 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹性髄膜炎，上述の申請時の RESP MAIN 集団の被験者番号 [redacted]）認められた（J-ISS update Table 2.4　3.2.5_J，Table 2.4　3.3.7_J 及び ISS update Table 2.4__3.9.4）。投与中止に至った事象は 30 mg 併合群で 3 件（帯状疱疹［PT］2 件及び帯状疱疹性髄膜炎 1 件）認められた（J-ISS update Table 2.4　3.2.11_J 及び Table 2.4　3.3.13_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 13.3 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4__3.4.1.8_J）。上述の Cohort 1 で報告されていない帯状疱疹は，15 mg 併合群の帯状疱疹（PT）1 件，30 mg 併合群の帯状疱疹（PT）4 件及びヘルペス後神経痛 1 件であった。このうち，重篤な事象は 30 mg 併合群で 2 件（帯状疱疹［PT］2 件［上述の申請時の RESP MAIN 集団の被験者番号 [redacted] 及び [redacted]］）（J-ISS update Table 2.4__3.2.5_J，Table 2.4__3.3.7_J 及び ISS update Table 2.4__3.9.4），高度の事象は 30 mg 併合群の帯状疱疹（PT）1 件（J-ISS update Table 2.4__3.2.8_J 及び ISS update Table 2.4__3.9.4）であり，投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4__3.2.11_J）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象

は，30 mg 併合群で帯状疱疹［PT］3 件であり，15 mg 併合群では認められなかった（ISS update Table 2.4__3.9.4）。これらは，いずれも重篤及び投与中止に至った事象ではなかった。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 5.5 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 5.6 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-123）。

重篤な事象は，45 mg/15 mg 併合群で 3 件（0.5 件/100 人年，帯状疱疹［PT］2 件，耳帯状疱疹 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 4 件（0.7 件/100 人年，帯状疱疹［PT］3 件，帯状疱疹性髄膜炎 1 件）認められた（ISS update Table 2.4　4.4.2.3）。投与中止に至った事象は，45 mg/15 mg 併合群で 1 件（0.2 件/100 人年，帯状疱疹［PT］），45 mg/30 mg 併合群で 3 件（0.5 件/100 人年，帯状疱疹［PT］2 件，帯状疱疹性髄膜炎 1 件）認められた（ISS update Table 2.4　4.4.4.4）。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.3 件/100 人年であった（ISS update Table 2.4　4.4.3.4 及び Table 2.4　4.8.4）。

全ウパダシチニブ併合群では，重篤な事象が 9 件（0.4 件/100 人年）認められ（ISS update Table 2.4__4.4.2.3），このうち 1 件は申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象であった（ISS update Table 2.4__4.8.4）。当該被験者（被験者番号[redacted]）は，6[redacted] 歳男性（M14-533 試験の 30 mg 群），投与 758 日目に重篤で中等度の帯状疱疹（PT）を発現した。治験薬は休薬された。帯状疱疹と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。投与中止に至った事象は 9 件（0.4 件/100 人年）認められた（ISS update Table 2.4__4.4.4.4）。

ALL TRT[subj]集団では，ウパダシチニブを 1 回以上投与され，帯状疱疹の病変範囲が報告された被験者の多くで，1 つの皮膚分節に病変が認められた（ISS update Table 2.4　4.4.7）。3 つ以上の皮膚分節に病変が認められた被験者は，6 例（< 45 mg/≤ 30 mg 併合群の 2 例，並びに 15–30 mg/プラセボ併合群，45 mg/プラセボ併合群，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の各 1 例）であった。眼周囲病変は，4 例（15–30 mg/プラセボ併合群，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の各 1 例）で認められた。45 mg/30 mg 併合群では，帯状疱疹の中枢神経系の合併症（髄膜脳炎の合併［PT：帯状疱疹性髄膜炎］）が 1 例認められた（表 2.7.4.7-123）。肺及び肝臓の合併症は認められなかった。

ALL TRT[subj]集団では，全ウパダシチニブ併合群の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，地域別の部分集団解析では，他の地域と比較して日本（9.0 件/100 人年）及び日本を除くアジア（6.2 件/100 人年）の方が多かった（ISS update Table 2.4　4.6.1）。年齢別の部分集団解析では，65 歳以上が最も多く（8.7 件/100 人年），次いで 50 歳以上 65 歳未満（7.0 件/100 人年），50 歳未満（3.5 件/100 人年）の順であった（ISS update Table 2.4　4.6.2）。帯状疱疹の既往歴別の部分集団解析では，既往歴のない被験者（4.4 件/100 人年）と比較して既往歴のある被験者（16.6 件

/100 人年）の方が多かった（ISS update Table 2.4　4.6.3）が，結果の解釈には既往歴のある被験者数が少なかったことを考慮する必要がある。帯状疱疹ワクチンの接種歴別の部分集団解析については，接種歴のある被験者数が少なすぎるため，意味のある比較ができなかった（ISS update Table 2.4　4.6.4）。その他の部分集団解析については 2.7.4.5.1 項及び 2.7.4.5.2 項に示す。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 5.4 件/100 人年（帯状疱疹［PT］6 件），45 mg/30 mg 併合群で 11.9 件/100 人年（帯状疱疹［PT］10 件，並びに帯状疱疹性髄膜炎及びヘルペス後神経痛が各 1 件）であった（J-ISS update Table 2.4　4.4.1.4 J）。全ウパダシチニブ併合群では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は 9.0 件/100 人年であった。また，45 mg/プラセボ併合群では帯状疱疹（PT）4 件，45 mg/非移行併合群では帯状疱疹（PT）3 件及びヘルペス後神経痛 1 件，＜45 mg/≦30 mg 併合群では帯状疱疹（PT）6 件，15–30 mg/プラセボ併合群では帯状疱疹（PT）2 件が認められ，プラセボ併合群では認められなかった。

高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/30 mg 併合群で 2.0 件/100 人年であり，45 mg/15 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ併合群では 0.8 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.2.5 J）。重篤な事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/30 mg 併合群で 3.0 件/100 人年（帯状疱疹［PT］2 件［上述の申請時の RESP MAIN 集団の被験者番号 [redacted]，[redacted]］，帯状疱疹性髄膜炎 1 件［上述の申請時の RESP MAIN 集団の被験者番号 [redacted]］）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ併合群では 1.4 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.2.3 J 及び ISS update Table 2.4　4.8.4）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/30 mg 併合群で 3.0 件/100 人年（帯状疱疹［PT］2 件［被験者番号 [redacted]，[redacted]］，帯状疱疹性髄膜炎 1 件［被験者番号 [redacted]］）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ併合群では 1.7 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.2.7 J 及び ISS update Table 2.4　4.8.4）。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，帯状疱疹の病変範囲が報告された被験者の多くで，1 つの皮膚分節に病変が認められた（J-ISS update Table 2.4　4.4.7 J）。3 つ以上の皮膚分節に病変が認められた被験者は，2 例（＜45 mg/≦30 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の各 1 例）であった。眼周囲病変は，15–30 mg/プラセボ併合群の 1 例で認められた。45 mg/30 mg 併合群の 1 例では，帯状疱疹の中枢神経系の合併症（髄膜脳炎の合併）が認められた。肺及び肝臓の病変は認められなかった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，全ウパダシチニブ併合群の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，年齢別の部分集団解析では，50 歳未満（対象被験者 116 例）で 8.1 件/100 人年，50 歳以上 65 歳未満（対象被験者 56 例）で 10.3 件/100 人年，65 歳以上（対象被験者 21 例）で 9.9 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.6.2 J）。帯状疱疹の既往歴別の部分集団解

析では，既往歴のある被験者（対象被験者 8 例）で 18.0 件/100 人年，既往歴のない被験者（対象被験者 185 例）で 8.4 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.6.3_J）。帯状疱疹ワクチンの接種歴別の部分集団解析では，接種歴のある被験者（対象被験者 2 例）で 0 件/100 人年，接種歴のない被験者（対象被験者 191 例）で 9.1 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.6.4_J）。

2.7.4.2.1.9.4　活動性結核

背景

2018 年に世界中で推定 1000 万人（範囲：900 万から 1110 万人）が活動性結核を発病した[19]。活動性結核（新規及び再発）の発現率は，世界中で年間 100 人あたり 0.132（範囲：年間 100 人あたり 0.028［欧州］から 0.554［フィリピン］）であった。

UC 患者の結核の有病率は，非 IBD 患者と比較して高い。結核の有病率（100 人あたり）は，UC 患者では 0.12，非 IBD 患者では 0.03 であり，有病率比は 4.22（95%CI：3.61–4.93）であった[16]。

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，被験者は，スクリーニング時にクォンティフェロン TB ゴールド検査（T-スポット.TB 検査などと同様のインターフェロンγ遊離試験）により結核感染を検査した。精製ツベルクリン蛋白皮膚検査は，クォンティフェロン TB ゴールド検査が実施不可能な特定の治験実施施設，又は地域のガイドラインで両方の検査が必要な場合のみに行われた。活動性結核の所見（胸部 X 線検査を含む）がある患者又は結核に関する除外基準に抵触している患者は，試験対象から除外した。潜在性結核患者では，治験薬初回投与の 2 週間以上前（地域のガイドラインで規定されている期間が長い場合はそちらに従う）から適切な予防治療を開始後に試験への組入れを可能とした。スクリーニング時，又は最新の結核検査が陰性であった被験者には，毎年結核検査を行った。試験期間中に活動性結核を発現した被験者は，治験薬の投与を中止することとした。

CMQ「活動性結核」の検索基準を用いて，活動性結核を特定した。

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，活動性結核は認められなかった（表 2.7.4-61）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，活動性結核は認められなかった（表 2.7.4-63）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団では，活動性結核は認められなかった（表 2.7.4-65）。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団では，活動性結核は認められなかった（表 2.7.4-67）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団では，活動性結核は認められなかった（表 2.7.4-70）。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，活動性結核は認められなかった（表 2.7.4-72）。

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の活動性結核の 100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　4.4.1.3 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，活動性結核が 1 件（< 45 mg/≤ 30 mg 併合群）認められた。当該被験者（被験者番号 [redacted]）は，5[redacted] 歳アジア人（マレーシア）男性，スクリーニング時に結核が陰性であり，治験薬投与 693 日目（ウパダシチニブの投与 328 日目）に潜在性結核と診断されたが，その時点で予防投与が実施されなかった。当該被験者は，導入療法期及び維持療法期の両方でプラセボ投与後，長期継続投与試験（M14-533 試験）でウパダシチニブ 15 mg を投与中に活動性結核を発現した。投与 775 日目（ウパダシチニブの投与 410 日目）に，胸部の CT 及びクォンティフェロン検査で活動性結核が確定され，非重篤で投与中止に至った事象として報告された（ISS Table 2.4　4.8.3）。当該被験者は，イソニアジド，リファンピシン，ethambutol 及びピラジナミドの配合剤，並びにピリドキシンで治療された。当該事象は軽度であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断された。

全ウパダシチニブ併合群では，活動性結核の 100 人年あたりの発現件数は< 0.1 件/100 人年であった。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，活動性結核は認められなかった（表 2.7.4-74）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団では，活動性結核は認められなかった（表 2.7.4-76）。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，活動性結核は認められなかった（表 2.7.4-78）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の活動性結核の 100 人年あたりの発現件数（更新）を ISS update Table 2.4　4.4.1.3 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，活動性結核が 1 件（< 45 mg/≤ 30 mg 併合群）認められた。当該事象は非重篤で，軽度であり，治験薬の投与中止に至った（ISS update Table 2.4　4.8.3）。

全ウパダシチニブ併合群では，活動性結核の 100 人年あたりの発現件数は< 0.1 件/100 人年であった。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，活動性結核は認められなかった（表 2.7.4-80）。

2.7.4.2.1.9.5　薬剤に関連する肝障害

背景

肝胆道系障害は，UC の一般的な腸管外合併症であり，疾患の自然経過のいずれの時期にも発現する可能性がある[20]。肝機能検査値の異常は，IBD 患者の最大 30%に報告されている[21]。スペインで実施された後ろ向き研究では，IBD 患者 786 人を対象に 5 年間以上の追跡調査を行ったところ，追跡調査期間中のいずれかの時点で，15.3%に何らかの肝機能検査の異常，5%に肝毒性が認められた[22]。

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，トランスアミナーゼに関する組入れ基準は，スクリーニング時の AST 及び ALT のいずれも ULN の 2 倍未満とした。試験期間中に以下のいずれかに該当した場合，治験薬を休薬すると共に，その被験者に対しては他の病因を評価して，適切な医学的管理を行うことを治験実施計画書に規定した。

- ALT 又は AST が ULN の 3 倍を上回り，かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍を上回る又は国際標準化比（INR）が 1.5 を上回る場合
- ALT 又は AST が ULN の 3 倍を上回り，かつ関連する臨床症状及び/又は好酸球増加症（5%を上回る）が認められる場合
- ALT 又は AST が ULN の 5 倍を上回り，2 週間を超えて継続する場合
- ALT 又は AST が ULN の 8 倍を上回る場合

ウパダシチニブの投与は，肝酵素増加の発現率上昇と関連しており，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が副作用として添付文書に記載されている。

本項では，ウパダシチニブを投与された被験者の臨床検査値のベースラインからの平均変化量，肝機能検査値の上昇，及び肝障害の有害事象について示す。MedDRA 標準検索式（以下「SMQ」）「薬剤に関連する肝障害 - 包括的検索」（狭域）を用いて，肝障害を特定した。

Hy's law は，FDA ガイダンス「Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation, July 2009」に従い評価した[23]。

334

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，投与 8 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 45 mg 併合群で 5.6 U/L，プラセボ併合群で–0.1 U/L，AST が 45 mg 併合群で 5.8 U/L，プラセボ併合群で–0.4 U/L であった（ISS Table 2.5　1.1.1）。ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移を ISS Figure 2.5　1.3.1 に示す。認められた ALT，AST 又はビリルビン増加は，ほとんどが Grade 2 であった。Grade 3 以上の増加が認められた被験者の割合（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，ALT で 0.3%（2/717 例）及び 0%，AST で 0.6%（4/717 例）及び 0%，ビリルビンで 0.4%（3/717 例）及び 0%であった（ISS Table 2.5　1.2.3）。

ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 45 mg 併合群で 0.4%（3/717 例），プラセボ併合群で 0%，AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 45 mg 併合群で 0.6%（4/717 例），プラセボ併合群で 0%であった。ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上となった被験者は，いずれの併合群でも認められなかった（ISS Table 2.5　1.2.5）。Hy's law の生化学検査値基準に該当する被験者は，いずれの併合群でも認められなかった（ISS Figure 2.5　1.3.2）。

PC IND 集団の薬剤に関連する肝障害の発現割合を表 2.7.4.7-60 に示す。

PC IND 集団では，薬剤に関連する肝障害の発現割合は 45 mg 併合群で 3.5%（25/719 例），プラセボ併合群で 2.4%（9/378 例）であった。高度の事象は認められず，発現した事象は主として軽度又は中等度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった（ISS Table 2.4　1.9.10）。投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.10）。重篤な事象は 45 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 1 の 45 mg 群）に認められ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった（ISS Table 2.4　1.2.4 及び Table 2.4　1.9.10）。当該被験者では，AST がベースラインの 14 U/L から投与 29 日目に 330 U/L（ULN の 5 倍超）に増加し，ALT はベースラインの 8 U/L から投与 29 日目に 85 U/L（ULN の 1.5 倍超）に増加したが，ビリルビンは基準値であった（ISS Table 2.5　1.2.6）。治験薬を休薬し，投与 34 日目には，AST 及び ALT がそれぞれ 40 U/L 及び 54 U/L に減少し回復した。治験責任医師は，当該事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断し，当該事象の要因として飲酒を挙げた。当該事象は発現日の 2 日後に診断された潰瘍性大腸炎の再燃と関連がある可能性が高いと申請者は評価した。

潜伏結核に対する治療を受けていた 45 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 1 の 45 mg 群）で，イソニアジドによる非重篤な肝障害（PT：薬物性肝障害）が投与 15 日目に発現した（ALT：117 U/L，AST：55 U/L）（ISS Table 2.4__1.9.10 及び Table 2.5__1.2.6）。ウパダシチニブの投与は継続され，投与 28 日目に AST 及び ALT ともに基準値に回復し，投与 42 日目に回復した。薬物性肝障害（PT）の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 45 mg 併合群で 6.9 U/L，プラセボ併合群で 0.2 U/L，AST が 45 mg 併合群で 7.3 U/L，プラセボ併合群で 0.3 U/L であった（J-ISS Table 2.5　1.1.1_J）。認められた ALT，AST 又はビリルビン増加は，いずれも Grade 2 であった（J-ISS Table 2.5　1.2.3_J）。

ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者は，いずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.2.5_J）。

PC IND 集団の日本人部分集団では，薬剤に関連する肝障害の発現割合は 45 mg 併合群で 5.1%（6/117 例），プラセボ併合群で 1.8%（1/56 例）であった（J-ISS Table 2.4　1.4.1.10_J）。発現した事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（45 mg 併合群 1.7%［2 例］，プラセボ併合群 1.8%［1 例］，以下同順），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.7%［2 例］，1.8%［1 例］），肝機能異常（1.7%［2 例］，0%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（0.9%［1 例］，1.8%［1 例］）及び薬物性肝障害（PT）（0.9%［1 例］，0%）であった。重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4　1.2.4_J，Table 2.4　1.2.7_J 及び Table 2.4　1.2.10_J）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，投与 8 週時及び 16 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT がそれぞれ 7.0 U/L 及び 7.8 U/L，AST がそれぞれ 7.5 U/L 及び 8.6 U/L であった（ISS Table 2.5　2.1.1 及び Figure 2.5　2.3.1）。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合及び AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は，各 1.6%（2/127 例）であった（ISS Table 2.5　2.2.5）。ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上となった被験者は認められなかった。Hy's law の生化学検査値基準に該当する被験者はいなかった（ISS Figure 2.5　2.3.2）。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，薬剤に関連する肝障害の延長治療期終了時までの発現割合は 3.9%（5/127 例）であった（表 2.7.4-65）。いずれの事象も非重篤であり，高度ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった（ISS Table 2.4　2.2.6，Table 2.4　2.2.9 及び Table 2.4　2.2.12）。

薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 20.0 件/100 人年（発現件数：4 件），延長治療期終了時までで 23.0 件/100 人年（発現件数：9 件）であった（表 2.7.4-66）。延長治療期に発現した事象は，肝酵素上昇（3 件），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 件）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 件）であった（表 2.7.4.7-61）。

日本人部分集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，投与 8 週時及び 16 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT がそれぞれ 7.9 U/L 及び 9.6 U/L，AST がそれぞ

れ 5.7 U/L 及び 8.0 U/L であった（J-ISS Table 2.5　2.1.1_J）。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上となった被験者は認められなかった（J-ISS Table 2.5　2.2.5_J）。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，薬剤に関連する肝障害は認められなかった（表 2.7.4-67）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 15 mg 併合群で 7.2 U/L，30 mg 併合群で 9.3 U/L，プラセボ併合群で 1.9 U/L，AST が 15 mg 併合群で 6.2 U/L，30 mg 併合群で 9.9 U/L，プラセボ併合群で 3.6 U/L であった（ISS Table 2.5　3.1.1）。ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移を ISS Figure 2.5　3.3.1 に示す。

ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 3.2%（8/250 例），30 mg 併合群で 4.4%（11/250 例），プラセボ併合群で 0.8%（2/245 例）であった。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.0%（5/250 例），30 mg 併合群で 4.0%（10/250 例），プラセボ併合群で 0.8%（2/245 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 1.6%（4/250 例），30 mg 併合群で 2.0%（5/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例）であった（ISS Table 2.5　3.2.4）。ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），30 mg 併合群で 0.8%（2/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例）であった。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），30 mg 併合群で 0.8%（2/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例），AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0%，30 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例）であった。30 mg 併合群及びプラセボ併合群の各 1 例は，ALT が ULN の 10 倍以上となった。このうち 30 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 3）は，ALT が ULN の 20 倍以上，AST が ULN の 10 倍以上となり，重篤な肝障害を発現した。当該被験者は，Hy's law の生化学検査値基準に該当した。当該被験者の詳細は，後述の ALL $TRT_{[subj]}$集団の項に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，ALT 及び AST の経時的増加について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた（ISS Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5__3.3.1）。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 3.9%（11/285 例），30 mg 併合群で 3.8%（11/290 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.1%（6/285 例），30 mg 併合群で 2.4%（7/290 例）であった（ISS Table 2.5__3.2.4）。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 1.1%（3/285 例），30 mg 併合群で 1.0%（3/290 例），AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0.4%（1/285 例），30 mg 併合群で 0.3%（1/290 例）であった。上述の Cohort 1 で報告された被験者（被験者番号 [redacted]）以外に，ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上となった被験者はいなかった。

RESP MAIN 集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-62 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 17.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 9.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 5.5 件/100 人年であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 30 mg 併合群で 2 件認められた（ISS Table 2.4　3.4.3.10）。重篤な事象は，30 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 3 の 30 mg 群）に 1 件（肝障害［PT］）に認められた（ISS Table 2.4　3.4.2.9）。なお，当該被験者の詳細は，後述の ALL TRT$_{[subj]}$集団の項に示す。投与中止に至った事象は，30 mg 併合群で 1 件（薬物性肝障害［PT］）認められ（ISS Table 2.4　3.4.4.10，Table 2.4　3.9.10），詳細を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]：導入療法延長治療期にウパダシチニブ 45 mg を投与後，維持療法期にウパダシチニブ 30 mg を投与中の M14-234 試験 SS 3 の投与 209 日目に非重篤な薬剤誘発性肝毒性（PT：薬物性肝障害）を発現した。M14-234 試験 SS 3 の投与 209 日目の ALT 及び AST はそれぞれ 86 U/L 及び 42 U/L であり，ビリルビンは正常（13 µmol/L）であった。ALT はベースライン時点で高く（44 U/L），投与 253 日目に最大の 93 U/L に達した。AST は，ベースラインでは 26 U/L であり，投与 90 日目から増加し始め，投与 146 日目に最大の 47 U/L に達した。被験者は肥満があり（BMI：35.2），経口避妊薬エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル及びメサラジンを長期併用投与されていた。治験薬の投与は中止され，当該事象の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた薬剤に関連する肝障害の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 12.9 件/100 人年，30 mg 併合群で 9.5 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-62）。上述の Cohort 1 で報告されていない重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4__3.4.2.9 及び Table 2.4__3.4.4.10）。

<u>日本人部分集団</u>

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 15 mg 併合群で 14.0 U/L，30 mg 併合群で 11.9 U/L，プラセボ併合群で 2.8 U/L，AST が 15 mg 併合群で 8.6 U/L，30 mg 併合群で 16.5 U/L，プラセボ併合群で 4.9 U/L であった（J-ISS Table 2.5　3.1.1 J）。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 4.4%（2/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 4.4%（2/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例）であった（J-ISS Table 2.5　3.2.4 J）。これらの被験者のうち，30 mg 併合群の 1 例は ALT が ULN の 5 倍以上となり，プラセボ併合群の 1 例は ALT が ULN の 10 倍以上，AST が ULN の 5 倍以上となった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 15 mg 併合群で 12.2 U/L，30 mg 併合群で 14.4 U/L，AST が 15 mg 併合群で 8.2 U/L，30 mg 併合群で 17.1 U/L であった（J-ISS Table 2.5__3.1.1_J）。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 3.7%（2/54 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.2%（1/46 例），30 mg 併合群で 5.6%（3/54 例）であった（J-ISS Table 2.5__3.2.4_J）。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.2%（1/46 例），30 mg 併合群で 1.9%（1/54 例）であった。ALT が ULN の 10 倍以上又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者はいなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 18.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 13.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 4.6 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　3.4.1.20_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件，並びに肝機能異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件，30 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 件及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件，プラセボ併合群では肝損傷 1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4　3.2.8_J，Table 2.4　3.2.5_J 及び Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 16.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.2 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__3.4.1.20_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 5 件，肝機能異常及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 2 件，並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 件，30 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件及び肝機能異常 1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.2.8_J，Table 2.4__3.2.5_J 及び Table 2.4__3.2.11_J）。

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団では，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群のいずれでも ALT 及び AST の平均値のベースラインからの増加が認められた（ISS Table 2.5　4.1.1 及び Figure 2.5　4.3.2）。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で 4.6%（14/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 5.5%（17/307 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で 3.6%（11/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 4.6%（14/307 例）であった（ISS Table 2.5　4.2.4）。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で 1.0%（3/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 2.6%（8/307 例），AST が ULN

の 5 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で 0.7%（2/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 1.3%（4/307 例）であった。ALT が ULN の 10 倍以上となった被験者及び AST が ULN の 10 倍以上となった被験者は，いずれの併合群でも 1 例以下であった。45 mg/30 mg 併合群の 1 例（上述の RESP MAIN 集団の被験者と同一被験者，被験者番号 [redacted]）は，ALT が ULN の 20 倍以上，AST が ULN の 10 倍以上となった。

ウパダシチニブを投与され Hy's law の生化学検査値基準（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］）に該当した被験者は 4 例であった。これら 4 例のうち，3 例はベースライン後の AST 又は ALT 増加から 30 日以内に総ビリルビンが ULN の 2 倍超となった（ISS Table 2.5　4.2.4）。また，2 例は ALT の最大値から 30 日以内での総ビリルビンの最大値に基づいて Hy's law の生化学検査値基準に該当した（図 2.7.4-7）。胆汁うっ滞型薬物性肝障害の生化学検査値基準（ALP のベースライン後の最大値が ULN の 2 倍以上となった後，30 日以内に総ビリルビンのベースライン後の最大値が ULN の 2 倍以上）に該当した被験者はいなかった（図 2.7.4-8）。

申請者の評価に基づき，Hy's law の生化学検査値基準に該当したこれらの 4 例は他の病因の複数の因子による交絡を受けており，Hy's law の症例とは確定されなかった。4 例の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]（M14-234 試験 SS 3）：4[redacted] 歳男性，導入療法期にウパダシチニブ 45 mg を投与され，関連する病歴は脂肪肝であった。維持療法期にウパダシチニブ 30 mg を投与中，投与 254 日目に肝障害（PT）の重篤な事象を発現し（ISS Table 2.4　4.7.1），投与 253 日目に ALT 及び AST が ULN の 5 倍超（それぞれ 370 U/L 及び 241 U/L），投与 257 日目にビリルビンが ULN の 2 倍超（45 µmol/L）となった（ISS Table 2.5　4.2.5）。投与 265 日目に，ALT 及び AST が最大値となりそれぞれ ULN の 20 倍超（1870 U/L）及び ULN の 10 倍超（956 U/L）となり，ALP が ULN の 1.5 倍超（199 U/L，最大値は投与 267 日目の 204 U/L），ビリルビンが ULN の 2 倍超（37 µmol/L）となった。投与 276 日目に ALP は基準値となった。投与 400 日目に ALT 及び AST の両方が基準値に回復し，ビリルビンは 24 µmol/L であった。肝炎のパネル検査は陰性であり，肝生検では肝実質は健全で限界板の炎症はほとんど認められなかった。投与 258 日目にウパダシチニブは休薬され，トランスアミナーゼは低下した。投与 295 日目にウパダシチニブの投与を再開したが，トランスアミナーゼは低下し続け，基準値に回復した。治験責任医師によると，当該事象発現時の関連するリスク因子は，3 日連続の過度のアルコール摂取，並びにレシチン及びスピルリナを含む栄養補助食品の摂取であった。当該事象と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。他の病因は，過度のアルコール摂取[24, 25]，スピルリナを含む栄養補助食品の摂取[26]，及び脂肪肝の既往歴であると申請者は評価した。当該被験者は eDISH プロットの右上象限に含まれる（図 2.7.4-7）。
- 被験者番号 [redacted]（M14-234 試験 SS 3）：5[redacted] 歳女性，導入療法期にウパダシチニブ 30 mg を投与された。維持療法期にウパダシチニブ 15 mg を投与中，投与 339 日目に ALT 及び AST が ULN の 10 倍超（それぞれ 559 U/L 及び 499 U/L），ビリルビンが ULN の 2 倍超（50 µmol/L）に増加した（ISS Table 2.5　4.2.5）。ALP は，投与 339 日目のデータは得られなかったが，投与 345 日目は ULN の 1.5 倍超（277 U/L）

であった。被験者は投与 339 日目に重篤な肝炎及び重篤な肺炎球菌性肺炎を併発し（ISS Table 2.4　4.7.1），バンコマイシン及びセフトリアキソンで治療された。その後，ALT，AST 及びビリルビンの値は改善し始め，投与 348 日目に基準値に回復したが，ALP は ULN の 1.5 倍以上（199 U/L）であった。投与 360 日目に ALP は 149 U/L に改善した。以下の詳細な検査ではいずれも陰性であった：肝炎のパネル検査，単核症，CMV，レジオネラ，ヒト免疫不全ウイルス，単純ヘルペスウイルス，エプスタインバーウイルス，抗肝腎ミクロソーム抗体，抗平滑筋抗体，梅毒及びライム病。更に，肝臓の超音波検査では，炎症過程や腹水は認められず，胸部 CT 検査では肺膿瘍が認められた。肝炎により，治験薬の投与は中止された（ISS Table 2.4　4.7.2）。肝炎は投与 348 日目に回復したが，肺炎球菌性肺炎はデータカットオフ日時点で継続していた。両事象の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。他の病因は肝炎及び肺炎の併発であると申請者は評価した。当該被験者は eDISH プロットの右上象限に含まれる（図 2.7.4-7）。

- 被験者番号 [redacted]（M14-533 試験）：2[redacted] 歳男性（日本），導入療法期にウパダシチニブ 7.5 mg が投与され，関連する病歴は原発性硬化性胆管炎であった。ベースラインで ALP がわずかに高値であり（148 U/L［この時点の基準値上限は 129 U/L］），トランスアミナーゼは基準値であった（ISS Table 2.5　4.2.5）。長期継続投与期にウパダシチニブ 15 mg を投与中，投与 226 日目に ALT（69 U/L）及び AST（48 U/L）がわずかに増加し，投与 383 日目には ULN の 3 倍超（それぞれ 179 U/L 及び 123 U/L）に増加した。投与 379 日目から 385 日目まで，ALP は 170 U/L（この時点の基準値上限は 129 U/L）から 513 U/L（この時点の基準値上限は 359 U/L）の範囲で持続的に高値であり，基準値に回復した記録はなかった。ビリルビンは 5–17 µmol/L の間で推移し，投与 380 日目に ULN の 3 倍超（75 µmol/L）となり，その後の測定値は得られなかった。投与 388 日目に AST は 37 U/L に，ALT は 87 U/L に減少した。投与 379 日目に肝機能異常の非重篤な事象が報告され，当該事象により治験薬の投与は中止された（ISS Table 2.4　4.7.2）。被験者は，メサラジン，モンテルカスト及びラベプラゾールを長期併用投与されていた。当該事象と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された。肝機能検査値の上昇に伴った腹痛について，他の病因は基礎疾患である硬化性胆管炎及び既存の UC であると申請者は評価した。本被験者は，eDISH プロットの右上象限に含まれない。
- 被験者番号 [redacted]（M14-234 試験 SS 3）：2[redacted] 歳女性，導入療法期にウパダシチニブ 15 mg が投与され，関連する病歴はジルベール症候群であった（ベースラインの ALT，AST 及びビリルビンは基準値）。投与 19 日目以降は，ビリルビンが高値となり，ウパダシチニブの投与 57–145 日目には ULN の 2 倍超（最高で 53 µmol/L）に増加し，投与 310 日目に一旦基準値に回復した（ISS Table 2.5　4.2.5）。その後，投与 364 日目以降に再びビリルビンが高値となり，データカットオフ日まで基準値と ULN の 2 倍超の間で変動を繰り返したのに対し，その期間に ALT 及び AST は大部分が基準値のままであった。なお，ビリルビンが ULN の 2 倍超に増加してから 5 ヵ月以上経過した維持療法期の投与 310 日目に，ALT 及び AST の増加が認められ，ALT は ULN の 5 倍超（279 U/L），AST は ULN の 3 倍超（115 U/L）となったが，同日のビリルビンは基準値であった。ALT は投与 364 日目に，AST は投与 320 日目に基準値に回復した。ALP は，わずかに増加した投与 310 日目（125 U/L）を除き本期間を通して基準値であった。投与 303 日目，被験者は，伝染性単核症の重篤な事

象を発現し（ISS Table 2.4　4.7.1），肝炎（単核症に続発）の非重篤な事象を併発した。伝染性単核症により治験薬は休薬され，伝染性単核症及び肝炎と治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。被験者はメサラジンを長期併用投与されていた。その後，投与 527 日目に，非重篤な血中ビリルビン増加が報告された（ISS Table 2.4　4.8.10）。肝機能検査の上昇について，他の病因は伝染性単核症の併発であると申請者は評価した。伝染性単核症は肝炎と関連がある [27]。本被験者は，eDISH プロットの右上象限に含まれない。

ALL TRT[subj]集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-63 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 14.4 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 12.0 件/100 人年であった。発現した事象は主に軽度又は中等度であり，高度の事象は 45 mg/30 mg 併合群で 3 件認められ，45 mg/15 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　4.4.3.10）。重篤な事象は，45 mg/15 mg 併合群で 1 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加），45 mg/30 mg 併合群で 1 件（肝障害）認められた（ISS Table 2.4　4.4.2.9）。投与中止に至った事象は，45 mg/30 mg 併合群で 3 件（0.7 件/100 人年）（薬物性肝障害［PT］，肝機能異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件）認められ，45 mg/15 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　4.4.4.10）。全ウパダシチニブ併合群の重篤な事象及び投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，それぞれ 0.2 件/100 人年（3 件）及び 0.5 件/100 人年（10 件）であった（ISS Table 2.4　4.2.3，ISS Table 2.4　4.2.7）。トランスアミナーゼ上昇の有害事象のほとんどが，ウパダシチニブの継続中又は休薬により回復又は軽快した（ISS Table 2.5　4.2.5）。

Cox 回帰モデルによる探索解析の結果を ISS Table 2.4　3.10.8 に示す。

ALL TRT 集団（すべての被験者）では，すべての有意なベースライン予測因子を含めた場合，すべての併合群でハザード比は（プラセボ併合群と比較して）1 未満であった。併合群とベースライン予測因子の間に有意な交互作用は認められなかった。

日本人部分集団

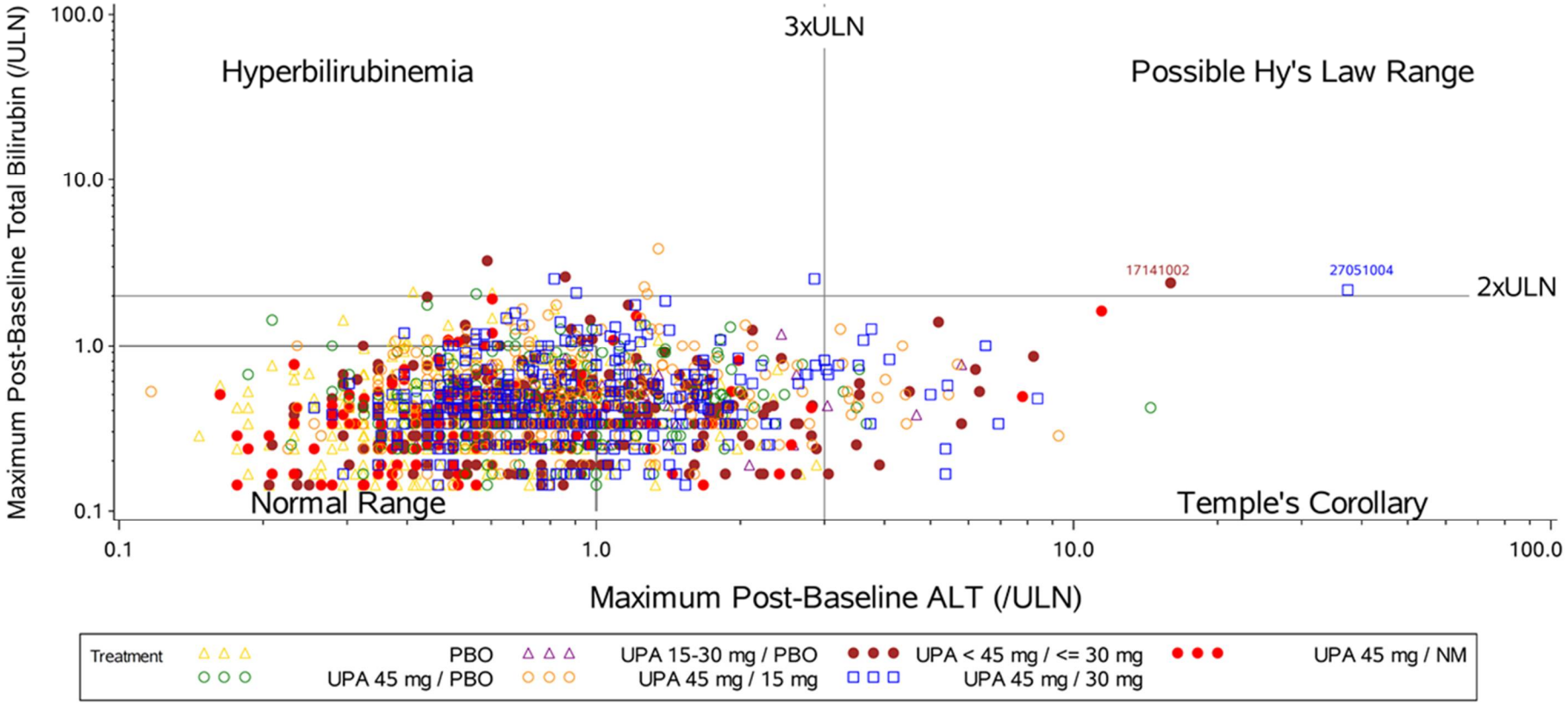
ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団における，ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量の推移を J-ISS Table 2.5　4.1.1 J に示す。

ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で 4.1%（2/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 9.3%（5/54 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で 4.1%（2/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 9.3%（5/54 例）であった（J-ISS Table 2.5　4.2.4 J）。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で 2.0%（1/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 1.9%（1/54 例），AST が ULN の 5 倍以上となった被験者は 45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群で認められなかった。ALT が ULN の 10 倍以上となった被験者は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群で認められなかった。

ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 20.3 件/100 人年（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 5 件，肝機能異常及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 4 件，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 件，並びに肝障害 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 14.6 件/100 人年（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4 件，肝機能異常及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 3 件，並びに γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 件）であった（J-ISS Table 2.4　4.4.1.10_J）。全ウパダシチニブ併合群では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は 14.4 件/100 人年であった。また，45 mg/プラセボ併合群では薬物性肝障害（PT），肝損傷，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 件，45 mg/非移行併合群ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件，＜45 mg/≤30 mg 併合群では肝機能異常 3 件，並びに脂肪肝，血中ビリルビン増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 件，プラセボ併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 件認められ，15–30 mg/プラセボ併合群では薬剤に関連する肝障害は認められなかった。

高度及び重篤な事象は，いずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4　4.2.5_J 及び Table 2.4　4.2.3_J）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 1.3 件/100 人年（肝機能異常 1 件），全ウパダシチニブ併合群では 0.7 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.2.7_J 及び ISS Table 2.4　4.8.10）。

図 2.7.4-7. ベースライン後の総ビリルビン値とベースライン後の ALT 最大値の eDISH プロット（ALL TRT[subj]集団）

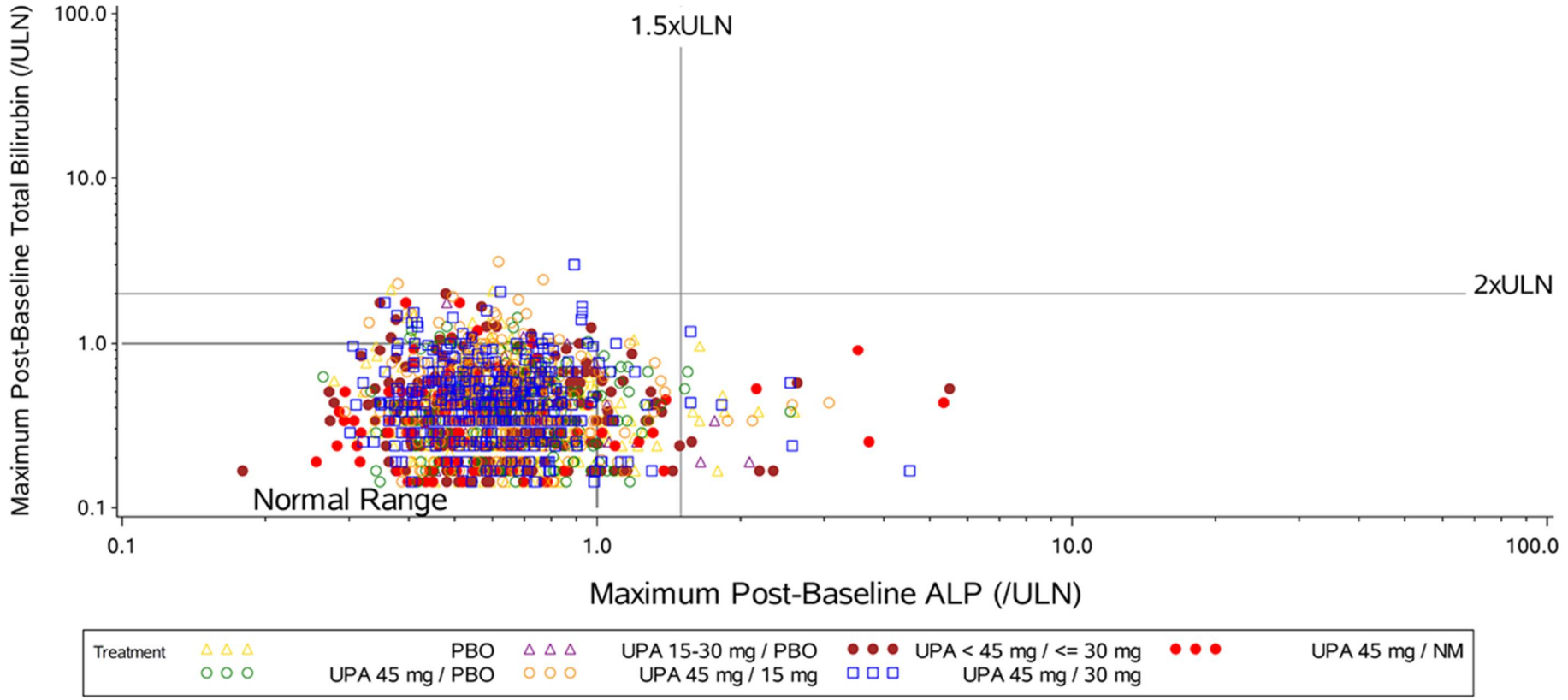


Note: ULN = Upper limit of the normal range.
For each subject, maximum post-baseline ALT versus post-baseline TBL (highest value within 30 days of the maximum ALT value), in terms of the ratio relative to the ULN (for both parameters), is displayed.

NM = no maintenance; PBO = placebo; TBL = total bilirubin; UPA = upadacitinib

Cross reference：ISS Figure 2.5__4.3.3

図 2.7.4-8. ベースライン後の総ビリルビン値とベースライン後の ALP 最大値の eDISH プロット（ALL TRT[subj]集団）



Note: ULN = Upper limit of the normal range.
For each subject, maximum post-baseline ALP versus post-baseline TBL (highest value within 30 days of the maximum ALP value), in terms of the ratio relative to the ULN (for both parameters), is displayed.

NM = no maintenance; PBO = placebo; TBL = total bilirubin; UPA = upadacitinib

Cross reference：ISS Figure 2.5__4.3.4

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 15 mg 併合群で 9.1 U/L，30 mg 併合群で 10.6 U/L，プラセボ併合群で 2.5 U/L，AST が 15 mg 併合群で 7.3 U/L，30 mg 併合群で 10.3 U/L，プラセボ併合群で 3.4 U/L であった（ISS update Table 2.5　3.1.1）。ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移（更新）を ISS update Figure 2.5　3.3.1 に示す。

ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 3.2%（8/250 例），30 mg 併合群で 4.8%（12/250 例），プラセボ併合群で 1.2%（3/245 例）であった（ISS update Table 2.5　3.2.4）。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.0%（5/250 例），30 mg 併合群で 4.4%（11/250 例），プラセボ併合群で 1.2%（3/245 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 1.6%（4/250 例），30 mg 併合群で 2.0%（5/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例）であった。ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），30 mg 併合群で 1.2%（3/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例）であった。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），30 mg 併合群で 1.2%（3/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例），AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0%，30 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例）であった。30 mg 併合群及びプラセボ併合群の各 1 例は，ALT が ULN の 10 倍以上となった。このうち 30 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 3）は，ALT が ULN の 20 倍以上，AST が ULN の 10 倍以上となり，重篤な肝障害を発現した。当該被験者は，Hy's law の生化学検査値基準に該当した。申請時データカットオフ以降に新たに Hy's law の生化学検査値基準に該当した被験者はいなかった（ISS update Table 2.4　3.9.10，Table 2.5　3.2.5 及び Figure 2.5　3.3.2）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，ALT 及び AST の経時的増加について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた（ISS update Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5__3.3.1）。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 4.2%（12/285 例），30 mg 併合群で 4.5%（13/290 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 3.5%（10/285 例），30 mg 併合群で 2.8%（8/290 例）であった（ISS update Table 2.5__3.2.4）。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 1.4%（4/285 例），30 mg 併合群で 1.4%（4/290 例），AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0.7%（2/285 例），30 mg 併合群で 0.7%（2/290 例）であった。上述の Cohort 1 で報告された被験者（被験者番号 [redacted]）以外に，ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上となった被験者はいなかった。申請時データカットオフ以降に新たに Hy's law の生化学検査値基準に該当した被験者はいなかった。

RESP MAIN 集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-124 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 17.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 9.2 件/100 人年，プラセボ併合群で 5.9 件/100 人年であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 30 mg 併合群で 2 件認められた（ISS update Table 2.4　3.4.3.10）。重篤な事象は，30 mg 併合群の 1 例（上述の申請時の ALL $TRT_{[subj]}$集団の被験者番号 [redacted]）に 1 件（肝障害［PT］）認められた（ISS update Table 2.4　3.4.2.9 及び Table 2.4　3.9.10）。投与中止に至った事象は，30 mg 併合群で 1 例（上述の申請時の RESP MAIN 集団の被験者番号 [redacted]）に 1 件（薬物性肝障害［PT］）認められた（ISS update Table 2.4　3.4.4.10 及び Table 2.4__3.9.10）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた薬剤に関連する肝障害の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 11.6 件/100 人年，30 mg 併合群で 9.2 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-124）。上述の Cohort 1 で報告されていない重篤な事象は認められなかった（ISS update Table 2.4__3.4.2.9）。上述の Cohort 1 で報告されていない投与中止に至った事象は，15 mg 併合群で 1 件（肝酵素上昇，被験者番号 [redacted]）認められた（ISS update Table 2.4__3.4.4.10 及び Table 2.4__3.9.10）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，15 mg 併合群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 件）並びに肝酵素上昇，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝損傷（各 1 件），30 mg 併合群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 4 件）並びに γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇（各 1 件）であった（ISS update Table 2.4__3.9.10）。このうち，15 mg 併合群の肝酵素上昇 1 件（被験者番号 [redacted]）は，治験薬の投与中止に至った。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，いずれも重篤な事象ではなかった。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 15 mg 併合群で 12.4 U/L，30 mg 併合群で 14.7 U/L，プラセボ併合群で 4.2 U/L，AST が 15 mg 併合群で 8.5 U/L，30 mg 併合群で 15.8 U/L，プラセボ併合群で 4.2 U/L であった（J-ISS update Table 2.5　3.1.1_J）。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 6.7%（3/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 4.4%（2/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例）であった（J-ISS update Table 2.5　3.2.4_J）。これらの被験者のうち，30 mg 併合群の 2 例は ALT が ULN の 5 倍以上となり，プラセボ併合群の 1 例は ALT が ULN の 10 倍以上，AST が ULN の 5 倍以上となった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 15 mg 併合群で 11.2 U/L，30 mg 併合群で 16.9 U/L，AST が 15 mg 併合群で 8.3 U/L，30 mg 併合群で 16.2 U/L であった（J-ISS update Table 2.5__3.1.1_J）。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 5.6%（3/54 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.2%（1/46 例），30 mg 併合群で 5.6%（3/54 例）であった（J-ISS update Table 2.5__3.2.4_J）。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.2%（1/46 例），30 mg 併合群で 3.7%（2/54 例）であった。ALT が ULN の 10 倍以上又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者はいなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 17.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 17.4 件/100 人年，プラセボ併合群で 8.6 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　3.4.1.20_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件，並びに脂肪肝及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件，30 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4 件及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3 件，プラセボ併合群では肝機能異常及び肝損傷が各 1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4　3.2.8_J，Table 2.4　3.2.5_J 及び Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 12.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 14.5 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4__3.4.1.20_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 5 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件，並びに肝機能異常，脂肪肝及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件，30 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 5 件及び肝機能異常 1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4__3.2.8_J，Table 2.4__3.2.5_J 及び Table 2.4__3.2.11_J）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，30 mg 併合群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 3 件）であり，15 mg 併合群では認められなかった（ISS update Table 2.4　3.9.10）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群のいずれでも ALT 及び AST の平均値のベースラインからの増加が認められた（ISS update Table 2.5　4.1.1 及び Figure 2.5　4.3.2）。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で

4.9%（15/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 6.2%（19/307 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で 5.2%（16/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 4.9%（15/307 例）であった（ISS update Table 2.5　4.2.4）。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で 1.6%（5/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 2.9%（9/307 例），AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で 1.3%（4/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 1.6%（5/307 例）であった。ALT が ULN の 10 倍以上となった被験者及び AST が ULN の 10 倍以上となった被験者は，いずれの併合群でも 1 例以下であった。45 mg/30 mg 併合群の 1 例（上述の RESP MAIN 集団の被験者と同一被験者，被験者番号 [redacted]）は，ALT が ULN の 20 倍以上，AST が ULN の 10 倍以上となった（ISS update Table 2.5　4.2.5）。

ウパダシチニブを投与され Hy's law の生化学検査値基準（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］）に該当した被験者は 5 例（被験者番号 [redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）であった（ISS update Table 2.5__4.2.4 及び図 2.7.4-9）。これら 5 例のうち，4 例はベースライン後の AST 又は ALT 増加から 30 日以内に総ビリルビンが ULN の 2 倍超となった（ISS update Table 2.5__4.2.4）。また，5 例のうち 2 例（被験者番号 [redacted]，[redacted]）は ALT の最大値から 30 日以内での総ビリルビンの最大値に基づいて Hy's law の生化学検査値基準に該当した（図 2.7.4-9）。申請時データカットオフ以降に Hy's law の生化学検査値基準に該当した被験者は，45 mg/15 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]）であった。胆汁うっ滞型薬物性肝障害の生化学検査値基準（ALP のベースライン後の最大値が ULN の 2 倍以上となった後，30 日以内に総ビリルビンのベースライン後の最大値が ULN の 2 倍以上）に該当した被験者はいなかった（図 2.7.4-10）。

申請者の評価に基づき，これらの 5 例は複数の因子による交絡を受けており，他の病因も特定されたことから，Hy's law の症例とは確定されなかった。

ALL TRT$_{[subj]}$集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-125 に示す。

ALL TRT$_{[subj]}$集団では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 12.9 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 10.8 件/100 人年であった。発現した事象は主に軽度又は中等度であり，高度の事象は 45 mg/30 mg 併合群で 3 件認められ，45 mg/15 mg 併合群では認められなかった（ISS update Table 2.4　4.4.3.10）。重篤な事象は，45 mg/15 mg 併合群で 1 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加），45 mg/30 mg 併合群で 1 件（肝障害）認められ（ISS update Table 2.4　4.4.2.9），いずれも申請時データカットオフ以降に新たに発現した重篤な事象ではなかった（ISS update Table 2.4　4.8.10）。投与中止に至った事象は，45 mg/15 mg 併合群で 1 件（0.2 件/100 人年）（肝酵素上昇），45 mg/30 mg 併合群で 3 件（0.5 件/100 人年）（薬物性肝障害［PT］，肝機能異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件）認められた（ISS update Table 2.4　4.4.4.10）。全ウパダシチニブ併合群の重篤な事象及び投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，それぞれ 0.1 件/100 人年（3 件）及び 0.5 件/100 人年（11 件）であった（ISS update Table 2.4　4.2.3 及び Table 2.4　4.2.7）。トラン

スアミナーゼ上昇の有害事象のほとんどが，ウパダシチニブの継続中又は休薬により回復又は軽快した（ISS update Table 2.5　4.2.5）。

日本人部分集団（更新）

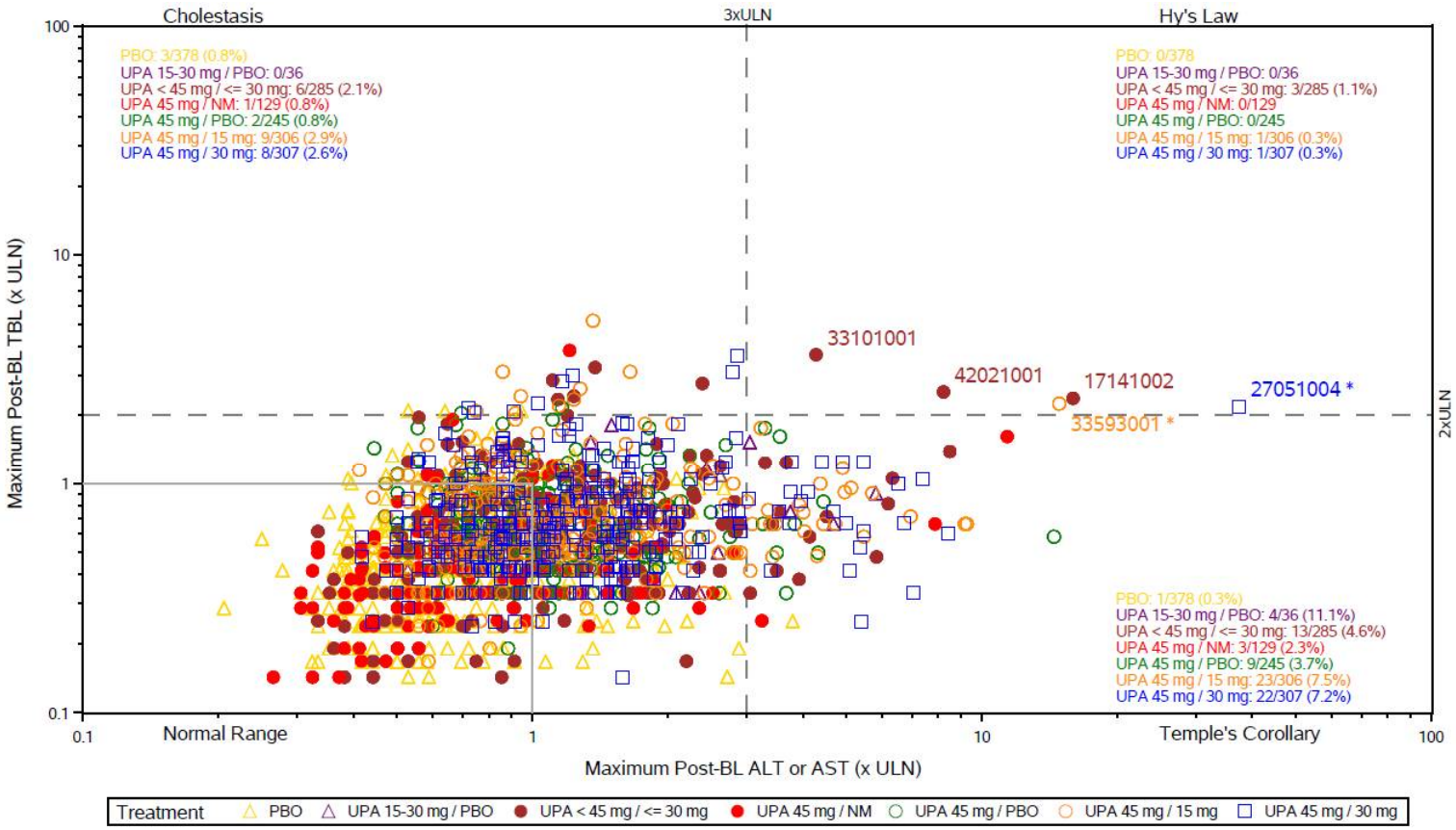
ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団における，ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量の推移（更新）を J-ISS update Table 2.5　4.1.1_J に示す。

ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で 4.1%（2/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 11.1%（6/54 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で 6.1%（3/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 9.3%（5/54 例）であった（J-ISS update Table 2.5　4.2.4_J）。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 45 mg/15 mg 併合群で 4.1%（2/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 3.7%（2/54 例），AST が ULN の 5 倍以上となった被験者は 45 mg/15 mg 併合群で 2.0%（1/49 例）であり，45 mg/30 mg 併合群では認められなかった。ALT が ULN の 10 倍以上となった被験者及び AST が ULN の 10 倍以上となった被験者は，いずれも 45 mg/15 mg 併合群で 2.0%（1/49 例）であり，45 mg/30 mg 併合群では認められなかった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 15.3 件/100 人年（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 5 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 4 件，肝機能異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 3 件，並びに脂肪肝及び肝障害が各 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 16.8 件/100 人年（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6 件，肝機能異常 3 件及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 件）であった（J-ISS update Table 2.4　4.4.1.10_J）。全ウパダシチニブ併合群では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は 13.2 件/100 人年であった。また，45 mg/プラセボ併合群では薬物性肝障害（PT），肝機能異常，肝障害，肝損傷，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 件，45 mg/非移行併合群ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件，＜45 mg/≤ 30 mg 併合群では肝機能異常，脂肪肝及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 2 件，並びに血中ビリルビン増加 1 件，プラセボ併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 件認められ，15–30 mg/プラセボ併合群では薬剤に関連する肝障害は認められなかった。

高度及び重篤な事象は，いずれの併合群でも認められなかった（J-ISS update Table 2.4　4.2.5_J 及び Table 2.4　4.2.3_J）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 1.0 件/100 人年（肝機能異常 1 件），全ウパダシチニブ併合群では 0.6 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.2.7_J 及び ISS update Table 2.4　4.8.10）。

図 2.7.4-9. ベースライン後の総ビリルビン値とベースライン後の ALT 又は AST 最大値の eDISH プロット（ALL TRT[subj]集団，更新）

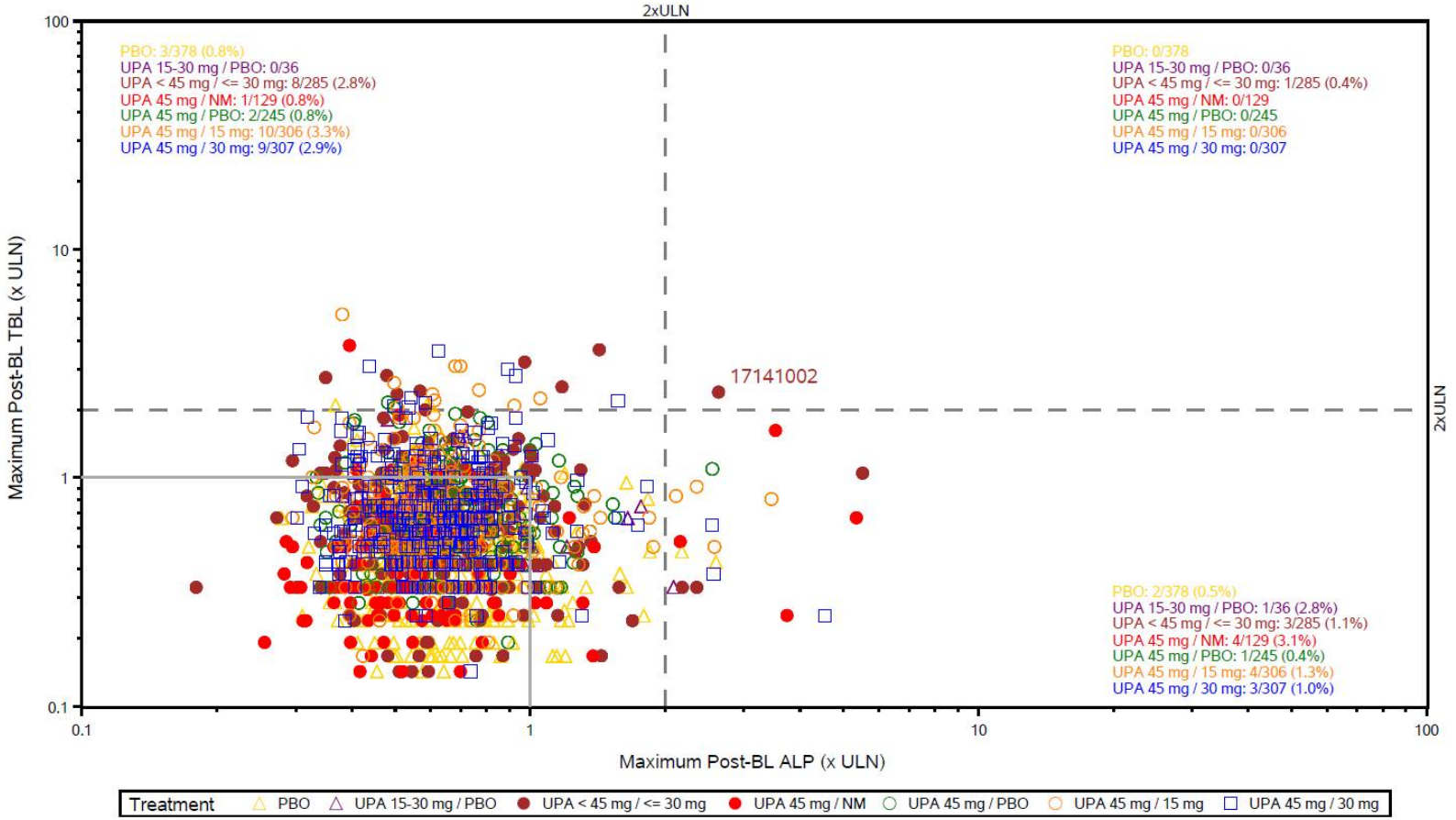


Note: ULN = Upper limit of the normal range; TBL = Total Bilirubin; ALP = Alkaline phosphatase; ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase.
For each subject, maximum post-baseline TBL versus maximum post-baseline ALT/AST in terms of the ratio relative to the ULN (for both parameters) is displayed, regardless of time between maximum values.
Subjects meeting potential Hy's Law are flagged with an asterisk after subject ID and were defined as maximum post-baseline TBL >=2xULN within 30 days after maximum post-baseline ALT/AST >=3xULN without findings of cholestasis (any post-baseline ALP >=2xULN within 30 days before or after the maximum post-baseline ALT/AST >=3xULN).

NM = no maintenance; PBO = placebo; TBL = total bilirubin; UPA = upadacitinib

Cross reference：ISS update Figure 2.5__4.3.3

図 2.7.4-10. ベースライン後の総ビリルビン値とベースライン後の ALP 最大値の eDISH プロット（ALL TRT[subj]集団，更新）



Note: ULN = Upper limit of the normal range; TBL = Total Bilirubin; ALP = Alkaline phosphatase.
For each subject, maximum post-baseline TBL versus maximum post-baseline ALP in terms of the ratio relative to the ULN (for both parameters) is displayed, regardless of time between maximum values.
Subjects meeting cholestatic liver injury criteria are flagged with an asterisk after subject ID and were defined as maximum post-baseline TBL >=2xULN within 30 days after maximum post-baseline ALP >=2xULN.

NM = no maintenance; PBO = placebo; TBL = total bilirubin; UPA = upadacitinib

Cross reference：ISS update Figure 2.5__4.3.4

2.7.4.2.1.9.6 貧血

背景

UC の一般的な合併症である貧血は，入院日数の増加及び生活の質の低下を伴う [28]。UC 患者における貧血の有病率の推定値は，調査対象者やデータ収集方法により，9%から 67%と大きく異なる [29]。スウェーデンのヨンショーピング郡の集団ベース研究では，貧血の有病率は，UC の外来患者（5%）と比較して UC の入院患者（35%）の方が非常に高かった [30]。公表されている有病率の推定値のレビューでは，IBD 患者における貧血の平均有病率は 17%と推定された [31]。

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，試験開始時のヘモグロビンが 90 g/L 以上の被験者を組み入れた。試験期間中に再検査のヘモグロビンが 80 g/L 未満となった場合，又は他の要因がなくベースラインから 30 g/L 以上減少した場合は，ヘモグロビンが基準範囲又はベースライン値に回復するまで治験薬を休薬することを治験実施計画書に規定した。

本項では，併合群別のヘモグロビンの平均変化量，並びに CTCAE（version 4.03）Grade 2，Grade 3 及び Grade 3 以上に該当するヘモグロビンの変化について示す。また，治験責任医師により有害事象として報告された貧血を CMQ「非溶血性及び非再生不良性貧血」の検索基準を用いて特定し，要約した。

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，投与 8 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で–1.6 g/L，プラセボ併合群で–0.7 g/L であった（ISS Table 2.5　1.1.1）。ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移を ISS Figure 2.5　1.3.1 に示す。Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 0.3%（2/717 例），プラセボ併合群で 2.1%（8/376 例）であった（ISS Table 2.5　1.2.1）。45 mg 併合群の 2 例で認められた Grade 3 のヘモグロビン減少について，詳細を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]（45 mg 併合群）：貧血の既往歴があり，ベースラインのヘモグロビンは基準値であった。投与 57 日目（二重盲検導入療法期の最終日），ヘモグロビンが Grade 3（69 g/L）となった（ISS Table 2.5　1.2.2）。Grade 3 のヘモグロビン減少に関連する有害事象は認められなかった。被験者は延長治療期に移行したが，延長治療期の投与 7 日目に有効性の欠如のため治験薬の投与を中止し，追跡不能となった。その後のヘモグロビン値は報告されなかった。
- 被験者番号 [redacted]（45 mg 併合群）：ベースラインのヘモグロビンは低値（90 g/L）であった。投与 4 日目に潰瘍性大腸炎の重篤な事象を発現し，治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4　1.8.2）。投与 8 日目にヘモグロビンが Grade 3（72 g/L）となったが，治験薬の投与中止後，ヘモグロビンはベースライン値に回復した（ISS Table 2.5__1.2.1）。

PC IND 集団の貧血の発現割合を表 2.7.4.7-64 に示す。

PC IND 集団では，貧血の発現割合は 45 mg 併合群で 3.5%（25/719 例），プラセボ併合群で 5.6%（21/378 例）であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり（ISS Table 2.4　1.9.6），高度の事象は，45 mg 併合群で 1 例，プラセボ併合群で 2 例に発現した（ISS Table 2.4　1.2.7）。重篤な事象は，45 mg 併合群の 1 例（貧血［PT］）及びプラセボ併合群の 1 例（貧血［PT］）に認められた（ISS Table 2.4　1.2.4 及び Table 2.4__1.9.6）。

45 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-675 試験）は，スクリーニング時のヘモグロビンが低値（101 g/L）であり，ウパダシチニブの投与 1 日目に貧血（PT）の重篤な事象が認められた（78 g/L）。治験薬は休薬され，投与 28 日目に当該事象は回復した。

プラセボ併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-675 試験）では，貧血（PT）の重篤な事象により治験薬は休薬されなかった。

プラセボ併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 2）は，投与 3 日目に潰瘍性大腸炎の重篤な事象，投与 17 日目にヘモグロビン減少の非重篤な事象（投与 15 日目にヘモグロビン 86 g/L［Grade 2 のヘモグロビン減少］）を発現し，両事象により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4　1.2.10，Table 2.4　1.8.2 及び Table 2.5　1.2.2）。

投与中止に至った事象は，プラセボ併合群の 1 例（上述の被験者番号 [redacted]）に認められ，45 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.10 及び Table 2.4__1.9.6）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で–3.4 g/L，プラセボ併合群で 1.1 g/L であった（J-ISS Table 2.5　1.1.1_J）。Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，プラセボ併合群で 1.8%（1/56 例）であり，45 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.2.1_J）。

PC IND 集団の日本人部分集団では，貧血の発現割合は 45 mg 併合群で 3.4%（4/117 例），プラセボ併合群で 7.1%（4/56 例）であった（J-ISS Table 2.4　1.4.1.6_J）。発現した事象は，貧血（PT）（45 mg 併合群 2.6%［3 例］，プラセボ併合群 7.1%［4 例］，以下同順）及び鉄欠乏性貧血（0.9%［1 例］，0%）であった。重篤及び投与中止に至った事象は，いずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4　1.2.4_J 及び Table 2.4　1.2.10_J）。高度の事象は，プラセボ併合群で 1 例に発現し，45 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4　1.2.7_J）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で–3.8 g/L，投与 16 週時で–3.7 g/L であった（ISS Table 2.5　2.1.1 及び Figure 2.5　2.3.1）。延長治療期に Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（ISS Table 2.5　2.2.2）。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，貧血の延長治療期終了時までの発現割合は 10.2%（13/127 例）であった（表 2.7.4-65）。重篤な事象は，導入療法期に 1 例に発現し，延長治療期には発現しなかった（ISS Table 2.4　2.2.6）。高度，投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4　2.2.9 及び Table 2.4　2.2.12）。

貧血の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 50.0 件/100 人年（発現件数：10 件），延長治療期終了時までで 40.9 件/100 人年（発現件数：16 件）であった（表 2.7.4-66 及び表 2.7.4.7-65）。

日本人部分集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で–2.1 g/L，投与 16 週時で–7.4 g/L であった（J-ISS Table 2.5　2.1.1_J）。延長治療期に Grade 2 及び Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（ISS Table 2.5　2.2.2）。

EXT IND 集団の日本人部分集団では，貧血は認められなかった（表 2.7.4-67）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，すべての併合群でヘモグロビンの平均値の経時的増加が認められ，投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 6.0 g/L，30 mg 併合群で 7.6 g/L，プラセボ併合群で 6.1 g/L であった（ISS Table 2.5　3.1.1）。ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移を ISS Figure 2.5　3.3.1 に示す。Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），30 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），プラセボ併合群で 1.2%（3/244 例）であった（ISS Table 2.5　3.1.4）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，ヘモグロビンの平均値の経時的変化（ISS Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5__3.3.1）及び Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合（ISS Table 2.5__3.1.4）について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた。

RESP MAIN 集団の貧血の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-66 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 4.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 14.8 件/100 人年であった。プラセボ併合群の 1 件（鉄欠乏性貧血）は，重篤で，高度の事象であった（ISS Table 2.4　3.4.2.5 及び Table 2.4　3.4.3.6）。その他に，重篤及び高度の事象は認められなかった。30 mg 併合群の 1 件（ヘモグロビン減少）は，治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4　3.4.4.6）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.9 件/100 人年であった。重篤及び高度の事象は認められなかった（ISS Table 2.4__3.4.2.5 及び Table 2.4__3.4.3.6）。上述の Cohort 1 で報告された投与中止に至った事象以外は認められなかった（ISS Table 2.4__3.4.4.6）。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 6.4 g/L，30 mg 併合群で 6.4 g/L，プラセボ併合群で 2.0 g/L であった（J-ISS Table 2.5　3.1.1_J）。Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（J-ISS Table 2.5　3.1.4_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 5.6 g/L，30 mg 併合群で 6.3 g/L であった（J-ISS Table 2.5__3.1.1_J）。Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（J-ISS Table 2.5__3.1.4_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.6 件/100 人年，30 mg 併合群で 8.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 27.4 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　3.4.1.12_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では貧血（PT）1 件，30 mg 併合群では貧血（PT）2 件及び小球性貧血 1 件，プラセボ併合群では貧血（PT）及び鉄欠乏性貧血が各 3 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4　3.2.8_J，Table 2.4　3.2.5_J 及び Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.1 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__3.4.1.12_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では貧血（PT）及び鉄欠乏性貧血が各 1 件，30 mg 併合群では貧血（PT）2 件及び小球性貧血 1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.2.8_J，Table 2.4__3.2.5_J 及び Table 2.4__3.2.11_J）。

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団では，ヘモグロビンの平均値は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群で，投与開始後の最初の 12–16 週間にベースラインからの減少が認められ，その後はベースラインからの増加が認められた（ISS Table 2.5　4.1.1 及び Figure 2.5　4.3.2）。Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 0.3%（1/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 0.3%（1/307 例）であった（ISS Table 2.5　4.1.4）。

ALL TRT[subj]集団の貧血の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-67 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 8.4 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 7.2 件/100 人年であった。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年であり，45 mg/30 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　4.4.3.6）。重篤な事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（貧血［PT］1 件）であり，45 mg/30 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　4.4.2.5）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（ヘモグロビン減少 1 件）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　4.4.4.6）。全ウパダシチニブ併合群では，重篤，高度及び投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，それぞれ 0.2 件/100 人年，0.3 件/100 人年及び< 0.1 件/100 人年であった。

Cox 回帰モデルによる探索解析の結果を ISS Table 2.4　3.10.4 に示す。

ALL TRT 集団（すべての被験者）では，長期投与時に貧血が発現する可能性はプラセボ併合群と比較して 45 mg/プラセボ併合群，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群で低かった（ハザード比：それぞれ 0.43［95%CI：0.19–0.96］，0.39［95%CI：0.18–0.86］及び 0.33［95%CI：0.15–0.74］）。併合群とベースライン予測因子の間に有意な交互作用は認められなかった。

<u>日本人部分集団</u>

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団における，ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量の推移を J-ISS Table 2.5　4.1.1　J に示す。

Grade 3 以上のヘモグロビン減少は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.5　4.1.4　J）。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年（貧血［PT］3 件，鉄欠乏性貧血 2 件），45 mg/30 mg 併合群で 5.3 件/100 人年（貧血［PT］3 件，小球性貧血 1 件）であった（J-ISS Table 2.4　4.4.1.6　J）。全ウパダシチニブ併合群では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は 5.2 件/100 人年であった。また，45 mg/プラセボ併合群では貧血（PT）及び鉄欠乏性貧血が各 4 件，45 mg/非移行併合群，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群及び 15–30 mg/プラセボ併合群では貧血（PT）が各 1 件，プラセボ併合群では貧血（PT）4 件が認められた。

高度の事象は，プラセボ併合群で 1 件認められた（J-ISS Table 2.4　4.2.5　J）。重篤及び投与中止に至った事象はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4　4.2.3　J 及び Table 2.4　4.2.7　J）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，すべての併合群でヘモグロビンの平均値の経時的増加が認められ，投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 6.3 g/L，30 mg 併合群で 6.5 g/L，プラセボ併合群で 5.5 g/L であった（ISS update Table 2.5　3.1.1）。ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移（更新）を ISS update Figure 2.5　3.3.1 に示す。Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 0%，30 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），プラセボ併合群で 1.2%（3/244 例）であった（ISS update Table 2.5　3.1.4）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，ヘモグロビンの平均値の経時的変化（ISS update Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5__3.3.1）及び Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合（ISS update Table 2.5__3.1.4）について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた。

RESP MAIN 集団の貧血の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-126 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 14.1 件/100 人年であった。30 mg 併合群の 1 件（貧血［PT］）及びプラセボ併合群の 1 件（鉄欠乏性貧血）は，いずれも重篤で，高度の事象であった（ISS update Table 2.4　3.4.2.5，Table 2.4　3.4.3.6 及び Table 2.4　3.9.6）。その他に，重篤及び高度の事象は認められなかった。30 mg 併合群の 1 件（ヘモグロビン減少）は，治験薬の投与中止に至った（ISS update Table 2.4　3.4.4.6）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 5.8 件/100 人年，30 mg 併合群で 4.9 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告された事象以外に，重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS update Table 2.4__3.4.2.5，Table 2.4__3.4.3.6 及び Table 2.4__3.4.4.6）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，15 mg 併合群で貧血（PT）（3 件）並びにヘモグロビン減少及び平均赤血球容積増加（各 1 件），30 mg 併合群で貧血（PT）（3 件）であった（ISS update Table 2.4__3.9.6）。このうち，30 mg 併合群の貧血（PT）1 件（被験者番号 [redacted]）は重篤な事象であり，詳細を後述の ALL $TRT_{[subj]}$集団の項に示す。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 6.8 g/L，30 mg 併合群で 6.8 g/L，プラセボ併合群で 9.1 g/L であった（J-ISS update Table 2.5　3.1.1 J）。Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（J-ISS update Table 2.5　3.1.4 J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 6.4 g/L，30 mg 併合群で 5.6 g/L であった（J-ISS update Table 2.5__3.1.1_J）。Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（J-ISS update Table 2.5__3.1.4_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 7.4 件/100 人年，プラセボ併合群で 25.8 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　3.4.1.12_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では貧血（PT）1 件，30 mg 併合群では貧血（PT）2 件及び小球性貧血 1 件，プラセボ併合群では貧血（PT）及び鉄欠乏性貧血が各 3 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4　3.2.8_J，Table 2.4　3.2.5_J 及び Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.6 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4__3.4.1.12_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では貧血（PT）及び鉄欠乏性貧血が各 1 件，30 mg 併合群では貧血（PT）2 件及び小球性貧血 1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4__3.2.8_J，Table 2.4__3.2.5_J 及び Table 2.4__3.2.11_J）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，いずれの併合群でも認められなかった（ISS update Table 2.4　3.9.6）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団では，ヘモグロビンの平均値は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群で，投与開始後の最初の 12–16 週間にベースラインからの減少が認められ，その後はベースラインからの増加が認められた（ISS update Table 2.5　4.1.1 及び Figure 2.5　4.3.2）。Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 0.7%（2/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 0.7%（2/307 例）であった（ISS update Table 2.5　4.1.4）。

ALL TRT[subj]集団の貧血の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-127 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 7.6 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 5.9 件/100 人年であった。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年であった（ISS update Table 2.4　4.4.3.6）。重篤な事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.3 件/100 人年（貧血［PT］及び小球性貧血が各 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（貧血［PT］1 件）であった（ISS update Table 2.4　4.4.2.5）。これらのうち，申請時データカットオフ以降に新たに発現した重篤な事象は，45 mg/15 mg 併合群で小球性貧血（1 件），45 mg/30 mg 併合群で貧血（PT）（1 件）であった（ISS update Table 2.4　4.8.6）。小球性貧血を

発現した被験者（被験者番号 [redacted]）は，6[redacted] 歳女性（M14-533 試験の 15 mg 群），治験薬投与 375 日目（ウパダシチニブの投与 319 日目）に重篤で中等度の小球性貧血を発現した。治験薬の投与は中止された。小球性貧血と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された。貧血（PT）を発現した被験者（被験者番号 [redacted]）は，5[redacted] 歳男性（M14-533 試験の 30 mg 群），投与 372 日目に重篤で高度の貧血の悪化（PT：貧血）を発現した。治験薬は休薬された。この貧血（PT）と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された。なお，当該被験者は，投与 317 日目にも非重篤で中等度の貧血の悪化（PT：貧血）を発現し，治験薬が休薬されていた。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（小球性貧血 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（ヘモグロビン減少 1 件）であった（ISS update Table 2.4　4.4.4.6）。全ウパダシチニブ併合群では，重篤，高度及び投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，それぞれ 0.2 件/100 人年，0.3 件/100 人年及び< 0.1 件/100 人年であった。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団における，ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量の推移（更新）を J-ISS update Table 2.5　4.1.1_J に示す。

Grade 3 以上のヘモグロビン減少は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群では認められなかった（J-ISS update Table 2.5　4.1.4_J）。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 5.4 件/100 人年（貧血［PT］及び鉄欠乏性貧血が各 3 件），45 mg/30 mg 併合群で 4.0 件/100 人年（貧血［PT］3 件，小球性貧血 1 件）であった（J-ISS update Table 2.4　4.4.1.6_J）。全ウパダシチニブ併合群では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は 4.2 件/100 人年であった。また，45 mg/プラセボ併合群では貧血（PT）及び鉄欠乏性貧血が各 4 件，45 mg/非移行併合群，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群及び 15–30 mg/プラセボ併合群では貧血（PT）が各 1 件，プラセボ併合群では貧血（PT）4 件が認められた。

高度の事象は，プラセボ併合群で 1 件認められた（J-ISS update Table 2.4　4.2.5_J）。重篤及び投与中止に至った事象はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS update Table 2.4　4.2.3_J 及び Table 2.4　4.2.7_J）。

2.7.4.2.1.9.7　好中球減少症

背景

他のヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害剤と同様に，ウパダシチニブ投与により好中球数の減少が認められた。

IBD の病因における好中球の役割はよくわかっていない。IBD 患者における好中球減少症を評価した試験はごくわずかである。好中球減少症は，IBD 及び他の疾患に対して抗 TNF 製剤及び他の生物学的治療を受けた患者で報告されてきた[32, 33]。

血液学的検査の結果により好中球数を評価した。好中球数（絶対値）が 1200 個/μL 未満の被験者は，試験に組み入れなかった。試験期間中に再検査の好中球数（絶対値）が 1000 個/μL 未満であった場合は，好中球数（絶対値）が基準範囲又はベースライン値に回復するまで治験薬を休薬することを治験実施計画書に規定した。また，他の要因がなく好中球数（絶対値）が 500 個/μL 未満になった場合は，治験薬の投与を中止することとした。

本項では，併合群別の好中球数の平均変化量，及び CTCAE Grade 2–4 に該当する好中球数の減少について示す。また，治験責任医師により有害事象として報告された好中球減少症を，CMQ「血液学的毒性 - 好中球減少症」の検索基準を用いて特定し，要約した。

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，投与 8 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で–1.172 × 10^9/L，プラセボ併合群で–0.103 × 10^9/L であった（ISS Table 2.5　1.1.1）。好中球数のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移を ISS Figure 2.5　1.3.1 に示す。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 2.8%（20/717 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（ISS Table 2.5　1.2.1）。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

PC IND 集団の好中球減少症の発現割合を表 2.7.4.7-68 に示す。

PC IND 集団では，好中球減少症の発現割合は 45 mg 併合群で 4.6%（33/719 例），プラセボ併合群で 0.3%（1/378 例）であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり（ISS Table 2.4　1.9.7），高度の事象は 45 mg 併合群で 2 例に発現し，プラセボ併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.7）。重篤な事象は認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.4）。45 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 1 の 45 mg 群）でウパダシチニブの投与 17 日目に好中球数減少（PT）（0.910 × 10^9/L）の非重篤な事象が認められ，治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4　1.2.10，Table 2.4　1.8.2 及び Table 2.5　1.2.2）。当該被験者では，好中球減少症に関連した感染症は認められなかった。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で–0.755 × 10^9/L，プラセボ併合群で 1.822 × 10^9/L であった（J-ISS Table 2.5　1.1.1 J）。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 9.4%（11/ 117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.2.1 J）。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，好中球減少症の発現割合は 45 mg 併合群で 12.0%（14/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4　1.4.1.7 J）。45 mg 併合群で発現した事象は，好中球減少症（PT）及び好中球数減少（PT）（各 6.0%［7 例］）であった。重篤及び投与中止に至った事象は，認められなかった（J-ISS

361

Table 2.4　1.2.4 J 及び Table 2.4　1.2.10 J）。高度の事象は，45 mg 併合群の 1 例で発現した（J-ISS Table 2.4　1.2.7 J）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，好中球数のベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で–0.150 × 10^9/L，投与 16 週時で–0.413 × 10^9/L であった（ISS Table 2.5　2.1.1 及び Figure 2.5　2.3.1）。延長治療期に Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった（ISS Table 2.5　2.2.2）。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，好中球減少症の延長治療期終了時までの発現割合は 3.1%（4/127 例）であった（表 2.7.4-65）。重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4　2.2.6，Table 2.4　2.2.9 及び Table 2.4　2.2.12）。

好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 15.0 件/100 人年（発現件数：3 件），延長治療期終了時までで 12.8 件/100 人年（発現件数：5 件）であった（表 2.7.4-66 及び表 2.7.4.7-69）。

日本人部分集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，好中球数のベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で 0.029 × 10^9/L，投与 16 週時で–0.624 × 10^9/L であった（J-ISS Table 2.5　2.1.1 J）。延長治療期に Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった（ISS Table 2.5　2.2.2）。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，好中球減少症の延長治療期終了時までの発現割合は 21.4%（3 例）であった（表 2.7.4-67）。

好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 140.5 件/100 人年（発現件数：3 件），延長治療期終了時までで 92.9 件/100 人年（発現件数：4 件）であった（表 2.7.4-68）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，好中球数の平均値は，投与期間中にウパダシチニブ及びプラセボの投与に伴って減少が認められた。投与 52 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–1.312 × 10^9/L，30 mg 併合群で–1.421 × 10^9/L，プラセボ併合群で–1.525 × 10^9/L であった（ISS Table 2.5　3.1.1）。好中球数のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移を ISS Figure 2.5　3.3.1 に示す。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 0.8%（2/250 例），30 mg 併合群で 2.4%（6/250 例），プラセボ併合群で 0.8%（2/244 例）であった（ISS Table 2.5　3.1.4）。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，好中球数の平均値の経時的変化について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた（ISS Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5__3.3.1）。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 1.8%（5/285 例），30 mg 併合群で 2.4%（7/290 例）であった（ISS Table 2.5__3.1.4）。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-70 に示す。
RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 9.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 5.5 件/100 人年であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 30 mg 併合群で 1 件，プラセボ併合群で 2 件認められた（ISS Table 2.4　3.4.3.7）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4　3.4.2.6 及び Table 2.4　3.4.4.7）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた好中球減少症の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった（ISS Table 2.4__3.4.2.6，Table 2.4__3.4.4.7，Table 2.4__3.4.3.7 及び Table 2.4　3.9.7）。好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.7 件/100 人年，30 mg 併合群で 8.2 件/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 Cohort 1 では，投与 52 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–1.174 × 10^9/L，30 mg 併合群で–1.337 × 10^9/L，プラセボ併合群で–1.893 × 10^9/L であった（J-ISS Table 2.5　3.1.1_J）。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 0%，30 mg 併合群で 11.1%（5/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例）であった（J-ISS Table 2.5　3.1.4_J）。Grade 4 の好中球数減少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 では，投与 52 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–1.165 × 10^9/L，30 mg 併合群で–1.346 × 10^9/L であった（J-ISS Table 2.5__3.1.1_J）。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 11.1%（6/54 例）であった（J-ISS Table 2.5__3.1.4_J）。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.6 件/100 人年，30 mg 併合群で 29.7 件/100 人年，プラセボ併合群で 13.7 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　3.4.1.14_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では好中球数減少（PT）1 件，30 mg 併合群では好中球数減少（PT）7 件及び好中球減少症（PT）4 件，プラセボ併合群では好中球数減少（PT）2 件及び好中球減少症（PT）1 件であった。高度の事象は

プラセボ併合群で 2 件認められた（J-ISS Table 2.4　3.2.8_J）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4　3.2.5_J 及び Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 23.7 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__3.4.1.14_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では好中球数減少（PT）2 件，30 mg 併合群では好中球数減少（PT）8 件及び好中球減少症（PT）6 件であった。高度の事象は 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件認められた（J-ISS Table 2.4__3.2.8_J）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.2.5_J 及び Table 2.4__3.2.11_J）。

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団では，好中球数の平均値は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群で導入療法期，維持療法期及び長期継続投与期を通してベースラインからの減少が認められた（ISS Table 2.5　4.1.1 及び Figure 2.5　4.3.2）。ベースラインからの減少は投与 4 週時頃におおむねプラトーに達し，その後の長期継続投与期間中は小幅な変動を繰り返しながら，一定を保っていた。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 3.9%（12/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 3.9%（12/307 例）であった（ISS Table 2.5　4.1.4）。Grade 3 以上の好中球数減少のほとんどが一過性で，治験薬の投与を中止することなくデータカットオフまでの投与期間中にベースライン値に回復又は基準値範囲内となった。45 mg/プラセボ併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は，5[redacted] 歳女性，投与 237 日目の長期継続投与期のウパダシチニブ 30 mg 投与中に Grade 4 の好中球数減少（0.290 × 10^9/L）を発現した（ISS Table 2.5　4.2.1 及び Table 2.4　4.8.7）。同日，非重篤な有害事象として周期性好中球減少症が報告された。治験薬は休薬され，好中球数は軽快した。当該被験者は，これ以前の投与 56 日目にも好中球減少（0.920 × 10^9/L）が認められており，その後の検査でベースライン値に回復していた。

ALL TRT[subj]集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-71 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 7.9 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 9.0 件/100 人年であった。いずれの併合群でも，重篤な事象は認められなかった（ISS Table 2.4　4.4.2.6）。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.4 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.4.3.7）。45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群では，投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4　4.4.4.7）。全ウパダシチニブ併合群の高度の事象及び投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，それぞれ 0.4 件/100 人年（8 件）及び< 0.1 件/100 人年（1 件）であった。

ALL TRT[subj]集団を用いて好中球数と感染症との相関の解析を実施した結果，全般的な感染症，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と好中球数低値との相関を示す明確なエビデンスはなかった（ISS Table 2.4　4.5.4.2）。

Cox 回帰モデルによる探索解析の結果を ISS Table 2.4　3.10.5 に示す。
好中球減少症の解析では，併合群間差，及び併合群とベースライン予測因子の交互作用は有意ではなかった。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団における，好中球数のベースラインからの平均変化量の推移を J-ISS Table 2.5　4.1.1 J に示す。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 8.2%（4/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 16.7%（9/54 例）であった（J-ISS Table 2.5　4.1.4 J）。Grade 4 の好中球数減少はいずれの併合群でも認められなかった。
ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 9.6 件/100 人年（好中球数減少［PT］5 件，好中球減少症［PT］3 件），45 mg/30 mg 併合群で 29.3 件/100 人年（好中球数減少［PT］13 件，好中球減少症［PT］9 件）であった（J-ISS Table 2.4　4.4.1.7 J）。全ウパダシチニブ併合群では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は 14.7 件/100 人年であった。また，45 mg/プラセボ併合群では好中球減少症（PT）及び好中球数減少（PT）が各 4 件，45 mg/非移行併合群では好中球数減少（PT）2 件及び好中球減少症（PT）1 件，＜45 mg/≤ 30 mg 併合群では好中球減少症（PT）及び好中球数減少（PT）が各 1 件認められ，15–30 mg/プラセボ併合群及びプラセボ併合群では好中球減少症は認められなかった。
高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 1.2 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 1.3 件/100 人年であり，全ウパダシチニブ併合群では 1.5 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.2.5 J）。重篤及び投与中止に至った事象はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4　4.2.3 J 及び Table 2.4　4.2.7 J）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，好中球数の平均値は，投与期間中にウパダシチニブ及びプラセボの投与に伴って減少が認められた。投与 52 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–1.178 × 10^9/L，30 mg 併合群で–1.299 × 10^9/L，プラセボ併合群で–1.182 × 10^9/L であった（ISS update Table 2.5　3.1.1）。好中球数のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移（更新）を ISS update Figure 2.5　3.3.1 に示す。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 0.8%（2/250 例），30 mg 併合群で 2.4%（6/250 例），プラセボ併合群で 0.8%（2/244 例）であった（ISS update Table 2.5　3.1.4）。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，好中球数の平均値の経時的変化について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた（ISS update Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5__3.3.1）。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.1%（6/285 例），30 mg 併合群で 2.8%（8/290 例）であった（ISS update Table 2.5__3.1.4）。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-128 に示す。
RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 8.7 件/100 人年，プラセボ併合群で 5.2 件/100 人年であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 30 mg 併合群で 1 件，プラセボ併合群で 2 件認められた（ISS update Table 2.4　3.4.3.7）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS update Table 2.4　3.4.2.6 及び Table 2.4　3.4.4.7）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた好中球減少症の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 7.3 件/100 人年であった。高度の事象は 15 mg 併で 1 件，30 mg 併合群で 2 件認められた（ISS update Table 2.4__3.4.3.7）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS update Table 2.4__3.4.2.6 及び Table 2.4__3.4.4.7）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，15 mg 併合群で好中球減少症（PT）及び好中球数減少（PT）（各 1 件），30 mg 併合群で好中球数減少（PT）（4 件）及び好中球減少症（PT）（2 件）であった（ISS update Table 2.4　3.9.7）。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–1.016 × 10^9/L，30 mg 併合群で–1.147 × 10^9/L，プラセボ併合群で–1.057 × 10^9/L であった（J-ISS update Table 2.5　3.1.1_J）。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 0%，30 mg 併合群で 11.1%（5/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例）であった（J-ISS update Table 2.5　3.1.4_J）。Grade 4 の好中球数減少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 では，投与 52 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–1.039 × 10^9/L，30 mg 併合群で–1.020 × 10^9/L であった（J-ISS update Table 2.5__3.1.1_J）。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 13.0%（7/54 例）であった（J-ISS update Table 2.5__3.1.4_J）。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 29.8 件/100 人年，プラセボ併合群で 12.9 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　3.4.1.14_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では好中球数減少（PT）1 件，30 mg 併合群では好中球数減少（PT）8 件及び好中球減少症（PT）4 件，プラセボ併合群では好中球数減少（PT）2 件及び好中球減少症（PT）1 件であった。高度の事象はプラセボ併合群で 2 件認められた（J-ISS update Table 2.4　3.2.8_J）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4　3.2.5_J 及び Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.7 件/100 人年，30 mg 併合群で 21.7 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4__3.4.1.14_J）。発現した事象は，15 mg 併合群では好中球数減少（PT）3 件，30 mg 併合群では好中球数減少（PT）12 件及び好中球減少症（PT）6 件であった。高度の事象は 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件認められた（J-ISS update Table 2.4__3.2.8_J）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4__3.2.5_J 及び Table 2.4__3.2.11_J）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，いずれの併合群でも好中球数減少（PT）（15 mg 併合群 1 件，30 mg 併合群 4 件）であった（ISS update Table 2.4　3.9.7）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団では，好中球数の平均値は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群で導入療法期，維持療法期及び長期継続投与期を通してベースラインからの減少が認められた（ISS update Table 2.5　4.1.1 及び Figure 2.5　4.3.2）。ベースラインからの減少は投与 4 週時頃におおむねプラトーに達し，その後の長期継続投与期間中は小幅な変動を繰り返しながら，一定を保っていた。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 4.9%（15/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 3.9%（12/307 例）であった（ISS update Table 2.5　4.1.4）。Grade 3 以上の好中球数減少のほとんどが一過性で，治験薬の投与を中止することなくデータカットオフまでの投与期間中にベースライン値に回復又は基準値範囲内となった。Grade 4 の好中球数減少は，45 mg/プラセボ併合群で 1 例認められた（ISS update Table 2.5__4.1.4）。

ALL TRT[subj]集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-129 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 7.1 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 7.8 件/100 人年であった。いずれの併合群でも，重篤な事象は認められなかった（ISS update Table 2.4　4.4.2.6）。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.3 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.3 件/100 人年であった（ISS update Table 2.4　4.4.3.7）。45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群では，投与中止に至った事象は認められなかった（ISS update

Table 2.4　4.4.4.7）。全ウパダシチニブ併合群の高度の事象及び投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，それぞれ 0.4 件/100 人年（9 件）及び< 0.1 件/100 人年（1 件）であった。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団における，好中球数のベースラインからの平均変化量の推移（更新）を J-ISS update Table 2.5　4.1.1 J に示す。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 8.2%（4/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 16.7%（9/54 例）であった（J-ISS update Table 2.5　4.1.4 J）。Grade 4 の好中球数減少はいずれの併合群でも認められなかった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 8.1 件/100 人年（好中球数減少［PT］6 件，好中球減少症［PT］3 件），45 mg/30 mg 併合群で 25.8 件/100 人年（好中球数減少［PT］17 件，好中球減少症［PT］9 件）であった（J-ISS update Table 2.4　4.4.1.7 J）。全ウパダシチニブ併合群では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は 12.9 件/100 人年であった。また，45 mg/プラセボ併合群では好中球減少症（PT）5 件及び好中球数減少（PT）4 件，45 mg/非移行併合群では好中球数減少（PT）2 件及び好中球減少症（PT）1 件，＜45 mg/≤ 30 mg 併合群では好中球減少症（PT）及び好中球数減少（PT）が各 1 件認められ，15–30 mg/プラセボ併合群及びプラセボ併合群では好中球減少症は認められなかった。

高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.9 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 1.0 件/100 人年であり，全ウパダシチニブ併合群では 1.1 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.2.5 J）。重篤及び投与中止に至った事象はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS update Table 2.4　4.2.3 J 及び Table 2.4　4.2.7 J）。

2.7.4.2.1.9.8　　リンパ球減少症

背景

慢性炎症性疾患患者では，リンパ球減少症はまれではない [34, 35]。JAK 遺伝子欠損は，様々なサイトカインのシグナル伝達経路阻害によりリンパ球数変動に影響を及ぼし，また，JAK 阻害剤であるトファシチニブ及びバリシチニブ投与によりリンパ球数の減少が認められている [36–38]。

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，ベースライン時にリンパ球数（絶対値）が 750 個/μL 未満の被験者を試験対象から除外した。試験期間中に再検査のリンパ球数（絶対値）が 500 個/μL 未満であった場合には，リンパ球数（絶対値）が基準範囲又はベースライン値に回復するまで治験薬を休薬することを治験実施計画書に規定した。

本項では，併合群別のリンパ球数の平均変化量，及び CTCAE Grade 2–4 に該当するリンパ球数の減少（独立した 1 回のみの事象も含む）について示す。また，治験責任医師により有害事象として報告されたリンパ球減少症を，CMQ「血液学的毒性 - リンパ球減少症」の検索基準を用いて特定し，要約した。

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，投与 8 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で–0.009 × 10^9/L，プラセボ併合群で–0.038 × 10^9/L であった（ISS Table 2.5　1.1.1）。リンパ球数のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移を ISS Figure 2.5　1.3.1 に示す。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 2.0%（14/717 例），プラセボ併合群で 0.8%（3/374 例）であった（ISS Table 2.5　1.2.1）。Grade 4 のリンパ球数減少は，45 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 2 の 45 mg 群）でウパダシチニブの投与 15 日目（0.150 × 10^9/L）に認められ，中等度の非重篤な有害事象としてリンパ球数減少（PT）が報告された（ISS Table 2.5　1.2.2 及び Table 2.4　1.9.8）。治験薬は休薬されなかった。リンパ球数は投与 31 日目にベースライン値付近まで回復した（0.960 × 10^9/L）。当該被験者では，スクリーニング時に報告された潜伏結核（イソニアジドにより治療）以外には，リンパ球数減少に併発した感染症は報告されなかった。当該被験者はメサラジンを長期併用投与していた。リンパ球数減少（PT）の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された。

PC IND 集団のリンパ球減少症の発現割合を表 2.7.4.7-72 に示す。

PC IND 集団では，リンパ球減少症の発現割合は 45 mg 併合群で 2.5%（18/719 例），プラセボ併合群で 0.5%（2/378 例）であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり（ISS Table 2.4　1.9.8），高度の事象は，45 mg 併合群で 3 例に認められ，プラセボ併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.7）。重篤な事象は，いずれの併合群でも認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.4）。投与中止に至った事象は，プラセボ併合群では認められず，45 mg 併合群の 2 例（リンパ球減少症［PT］）で発現し（ISS Table 2.4　1.2.10 及び Table 2.4　1.8.2），このうち 1 例ではリンパ球減少症（PT）に併発した感染症が報告された。

- 被験者番号 [redacted]（M14-234 試験 SS 1）：4[redacted] 歳男性，ウパダシチニブの投与 13 日目に毛包炎を発現し（投与 14 日目のリンパ球数：1.030 × 10^9/L），投与 41 日目にリンパ球減少症（PT）（0.470 × 10^9/L，Grade 3，ISS Table 2.5　1.2.2）を発現したときに毛包炎が継続していた。リンパ球減少症（PT）は，治験責任医師により軽度の事象として報告された。当該被験者はリンパ球減少症（PT）により治験薬の投与を中止した。当該被験者はプレドニゾロン及びメサラジンを併用投与していた。治験薬の投与中止時には，これらの事象は継続しており，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断された。
- 被験者番号 [redacted]（M14-675 試験）：5[redacted] 歳男性，ウパダシチニブの投与 48 日目にリンパ球減少症（PT）（投与 47 日目のリンパ球数：0.480 × 10^9/L，Grade 3，ISS Table 2.5　1.2.2）を発現した。当該事象の重症度は，治験責任医師により中等度と報告された。当該被験者はリンパ球減少症（PT）により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止時には，この事象は継続していた。当該被験者はパントプラゾール及びメサラジンを長期併用投与していた。リンパ球減少症（PT）の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で–0.084 × 10^9/L，プラセボ併合群で–0.098 × 10^9/L であった（J-ISS Table 2.5 1.1.1 J）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 4.3%（5/ 117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.5 1.2.1 J）。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，リンパ球減少症の発現割合は 45 mg 併合群で 4.3%（5/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4 1.4.1.8 J）。45 mg 併合群で発現した事象は，リンパ球減少症（PT）（2.6%［3 例］），並びにリンパ球数減少（PT）及びリンパ球百分率減少（各 0.9%［1 例］）であった。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4 1.2.4 J 及び Table 2.4 1.2.10 J）。高度の事象は，45 mg 併合群の 1 例で発現した（J-ISS Table 2.4 1.2.7 J）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で–0.045 × 10^9/L，投与 16 週時で–0.130 × 10^9/L であった（ISS Table 2.5 2.1.1 及び Figure 2.5 2.3.1）。延長治療期に Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった（ISS Table 2.5 2.2.2）。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，リンパ球減少症の延長治療期終了時までの発現割合は 3.1%（4/127 例）であった（表 2.7.4-65）。重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4 2.2.6，Table 2.4 2.2.9 及び Table 2.4 2.2.12）。

リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 10.0 件/100 人年（発現件数：2 件），延長治療期終了時までで 10.2 件/100 人年（発現件数：4 件）であった（表 2.7.4-66 及び表 2.7.4.7-73）。

日本人部分集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で–0.121 × 10^9/L，投与 16 週時で–0.205 × 10^9/L であった（J-ISS Table 2.5 2.1.1 J）。延長治療期に Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった（J-ISS Table 2.5__2.2.2）。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，リンパ球減少症の延長治療期終了時までの発現割合は 7.1%（1/14 例）であった（表 2.7.4-67）。

リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 46.8 件/100 人年（発現件数：1 件），延長治療期終了時までで 23.2 件/100 人年（発現件数：1 件）であった（表 2.7.4-68）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，リンパ球数の平均値は，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で投与 28 週時までベースラインから小幅な変動を繰り返し，その後は投与 52 週時までベースラインからの減少が認められた（ISS Table 2.5　3.1.1）。リンパ球数のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移を ISS Figure 2.5　3.3.1 に示す。投与 52 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–0.437 × 10^9/L，30 mg 併合群で–0.268 × 10^9/L，プラセボ併合群で–0.085 × 10^9/L であった。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 1.6%（4/250 例），30 mg 併合群で 0.8%（2/250 例），プラセボ併合群で 0.8%（2/244 例）であった（ISS Table 2.5　3.1.4）。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，リンパ球数の平均値の経時的変化について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた（ISS Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5__3.3.1）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.5%（7/285 例），30 mg 併合群で 1.7%（5/290 例）であった（ISS Table 2.5__3.1.4）。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団のリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-74 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.9 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 3.9 件/100 人年であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 15 mg 併合群で 2 件（1.1 件/100 人年）認められた（ISS Table 2.4　3.4.3.8 及び Table 2.4　3.9.8）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4　3.4.2.7 及び Table 2.4　3.4.4.8）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められたリンパ球減少症の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった（ISS Table 2.4__3.4.2.7，Table 2.4__3.4.4.8，Table 2.4__3.4.3.8 及び Table 2.4__3.9.8）。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–0.564 × 10^9/L，30 mg 併合群で–0.230 × 10^9/L，プラセボ併合群で 0.046 × 10^9/L であった（J-ISS Table 2.5　3.1.1_J）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），プラセボ併合群で 0%であった（J-ISS Table 2.5　3.1.4_J）。Grade 4 のリンパ球数減少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 では，投与 52 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–0.407 × 10^9/L，30 mg 併合群で–0.243 × 10^9/L であった（J-ISS Table 2.5__3.1.1_J）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 3.7%（2/54 例）であった（J-ISS Table 2.5__3.1.4_J）。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.4 件/100 人年，プラセボ併合群で 4.6 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　3.4.1.16_J）。発現した事象は，30 mg 併合群ではリンパ球数減少（PT）2 件，プラセボ併合群ではリンパ球減少症（PT）1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4　3.2.8_J，Table 2.4　3.2.5_J 及び Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.1 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__3.4.1.16_J）。30 mg 併合群で発現した事象は，リンパ球数減少（PT）3 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.2.8_J，Table 2.4__3.2.5_J 及び Table 2.4__3.2.11_J）。

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，リンパ球数の平均値の変化は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群で投与開始後の最初の 28–36 週間はベースラインから小幅な変動を繰り返し，その後は徐々に減少し，ベースラインよりも低値で変動を繰り返した（ISS Table 2.5　4.1.1 及び Figure 2.5　4.3.2）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 4.2%（13/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 3.6%（11/307 例）であった（ISS Table 2.5　4.1.4）。Grade 3 以上のリンパ球数減少のほとんどが一過性で，90 日以内に軽快した（ISS Table 2.5　4.2.1）。Grade 4 のリンパ球数減少は，＜45 mg/≤30 mg 併合群及び 45 mg/15 mg 併合群で各 1 例認められた（ISS Table 2.5　4.1.4）。45 mg/15 mg 併合群の 1 例（被験者番号[redacted]）については，上述の PC IND 集団の項に示す。＜45 mg/≤30 mg 併合群の 1 例（被験者番号[redacted]）は，3[redacted] 歳女性，投与 133 日目に Grade 4 のリンパ球数減少（0.120 × 10^9/L）を発現した（ISS Table 2.4　4.8.8 及び Table 2.5　4.2.1）。治験薬は休薬された。リンパ球数減少の事象は投与 155 日目に回復し，同日リンパ球数は Grade 2（0.640 × 10^9/L）に戻った。当該被験者は，ベースライン時のリンパ球数が低値（0.800 × 10^9/L）であり，試験期間を通して一貫して Grade 2 のリンパ球数減少が認められていた。当該被験者では，リンパ球数減少に併発する感染症は報告されなかった。当該被験者は，メサラジンを長期併用投与していた。リンパ球数減少の事象の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。

ALL TRT[subj]集団のリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-75 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 6.2 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 4.1 件/100 人年であった。いずれの併合群でも，重篤な事象は認められなかった（ISS Table 2.4　4.4.2.7）。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.4 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.4.3.8）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は 45 mg/15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（リンパ球減少症［PT］1 件）であり，45 mg/30 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4　4.4.4.8）。全ウパダシチニブ併合群の高度の事象及び投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，それぞれ 0.4 件/100 人年（7 件）及び 0.1 件/100 人年（2 件）であった。

ALL TRT[subj]集団を用いてリンパ球数と感染症との相関の解析を実施した結果，全般的な感染症，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と，リンパ球数低値との相関を示す明確なエビデンスはなかった（ISS Table 2.4　4.5.4.1）。

Cox 回帰モデルによる探索解析の結果を ISS Table 2.4　3.10.6 に示す。

ALL TRT 集団（すべての被験者）では，プラセボ併合群で事象の発現件数が 0 件であった。したがって，ハザード比を推定するための対照併合群としてプラセボ併合群を用いることができないため，45 mg/プラセボ併合群を対照併合群として用いた。リンパ球減少症の解析では，併合群間差，及び併合群とベースライン予測因子の交互作用は有意ではなかった。

<u>日本人部分集団</u>

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団における，リンパ球数のベースラインからの平均変化量の推移を J-ISS Table 2.5　4.1.1　J に示す。

Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 6.1%（3/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 5.6%（3/54 例）であった（J-ISS Table 2.5　4.1.4　J）。Grade 4 のリンパ球数減少はいずれの併合群でも認められなかった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 3.6 件/100 人年（リンパ球減少症［PT］，リンパ球数減少［PT］及びリンパ球百分率減少が各 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 6.7 件/100 人年（リンパ球数減少［PT］4 件，リンパ球減少症［PT］1 件）であった（J-ISS Table 2.4　4.4.1.8　J）。全ウパダシチニブ併合群では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は 4.8 件/100 人年であった。また，45 mg/プラセボ併合群ではリンパ球減少症（PT）2 件及びリンパ球数減少［PT］1 件，45 mg/非移行併合群ではリンパ球減少症（PT）1 件，＜45 mg/≦30 mg 併合群ではリンパ球減少症（PT）及びリンパ球数減少（PT）が各 1 件，プラセボ併合群ではリンパ球減少症（PT）1 件が認められ，15–30 mg/プラセボ併合群ではリンパ球減少症は認められなかった。

高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ併合群では 0.4 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.2.5　J）。

重篤及び投与中止に至った事象はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4　4.2.3_J 及び Table 2.4　4.2.7_J）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，リンパ球数の平均値は，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で投与 20 週時まで小幅に変動し，その後は投与 52 週時までベースラインからの減少が認められた（ISS update Table 2.5　3.1.1）。リンパ球数のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移（更新）を ISS update Figure 2.5　3.3.1 に示す。投与 52 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–0.410 × 10^9/L，30 mg 併合群で–0.344 × 10^9/L，プラセボ併合群で–0.080 × 10^9/L であった。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 1.6%（4/250 例），30 mg 併合群で 1.2%（3/250 例），プラセボ併合群で 0.8%（2/244 例）であった（ISS update Table 2.5　3.1.4）。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，リンパ球数の平均値の経時的変化について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた（ISS update Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5__3.3.1）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.8%（8/285 例），30 mg 併合群で 2.1%（6/290 例）であった（ISS update Table 2.5__3.1.4）。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団のリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-130 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.2 件/100 人年，プラセボ併合群で 3.7 件/100 人年であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 15 mg 併合群で 2 件（1.0 件/100 人年）認められた（ISS update Table 2.4　3.4.3.8 及び Table 2.4　3.9.8）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS update Table 2.4　3.4.2.7 及び Table 2.4　3.4.4.8）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められたリンパ球減少症の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.8 件/100 人年であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 15 mg 併合群で 2 件（0.5 件/100 人年），30 mg 併合群で 1 件（0.2 件/100 人年）認められた（ISS update Table 2.4__3.4.3.8 及び Table 2.4__3.9.8）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS update Table 2.4__3.4.2.7 及び Table 2.4__3.4.4.8）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象

は，15 mg 併合群でリンパ球減少症（PT）（1 件），30 mg 併合群でリンパ球減少症（PT）及びリンパ球数減少（PT）（各 1 件）であった（ISS update Table 2.4　3.9.8）。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–0.385 × 10^9/L，30 mg 併合群で–0.330 × 10^9/L，プラセボ併合群で 0.025 × 10^9/L であった（J-ISS update Table 2.5　3.1.1_J）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），プラセボ併合群で 0%であった（J-ISS update Table 2.5　3.1.4_J）。Grade 4 のリンパ球数減少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 では，投与 52 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–0.291 × 10^9/L，30 mg 併合群で–0.381 × 10^9/L であった（J-ISS update Table 2.5__3.1.1_J）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 3.7%（2/54 例）であった（J-ISS update Table 2.5__3.1.4_J）。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 4.3 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　3.4.1.16_J）。発現した事象は，30 mg 併合群ではリンパ球数減少（PT）2 件，プラセボ併合群ではリンパ球減少症（PT）1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4　3.2.8_J，Table 2.4　3.2.5_J 及び Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 4.8 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4__3.4.1.16_J）。30 mg 併合群で発現した事象は，リンパ球数減少（PT）4 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4__3.2.8_J，Table 2.4__3.2.5_J 及び Table 2.4__3.2.11_J）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，30 mg 併合群でリンパ球数減少（PT）（1 件）であり，15 mg 併合群では認められなかった（ISS update Table 2.4　3.9.8）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，リンパ球数の平均値の変化は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群で投与開始後の最初の 28–36 週間はベースラインから小幅な変動を繰り返し，その後は徐々に減少し，ベースラインよりも低値で変動を繰り返した（ISS update Table 2.5　4.1.1 及び

Figure 2.5　4.3.2）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 5.2%（16/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 4.6%（14/307 例）であった（ISS update Table 2.5　4.1.4）。Grade 3 以上のリンパ球数減少のほとんどが一過性で，90 日以内に軽快した（ISS update Table 2.5　4.2.1）。Grade 4 のリンパ球数減少は，＜45 mg/≦30 mg 併合群で 2 例，45 mg/15 mg 併合群で 1 例認められた（ISS update Table 2.5　4.1.4）。

ALL TRT[subj]集団のリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-131 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 5.1 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 3.7 件/100 人年であった。いずれの併合群でも，重篤な事象は認められなかった（ISS update Table 2.4　4.4.2.7）。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.3 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.3 件/100 人年であった（ISS update Table 2.4　4.4.3.8）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は 45 mg/15 mg 併合群で 0.3 件/100 人年（リンパ球減少症［PT］及びリンパ球数減少［PT］が各 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（リンパ球減少症［PT］1 件）であった（ISS update Table 2.4　4.4.4.8）。全ウパダシチニブ併合群の高度の事象及び投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，それぞれ 0.3 件/100 人年（7 件）及び 0.2 件/100 人年（4 件）であった。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団における，リンパ球数のベースラインからの平均変化量の推移（更新）を J-ISS update Table 2.5　4.1.1 J に示す。

Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 6.1%（3/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 5.6%（3/54 例）であった（J-ISS update Table 2.5　4.1.4 J）。Grade 4 のリンパ球数減少はいずれの併合群でも認められなかった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 2.7 件/100 人年（リンパ球減少症［PT］，リンパ球数減少［PT］及びリンパ球百分率減少が各 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 5.9 件/100 人年（リンパ球数減少［PT］5 件，リンパ球減少症［PT］1 件）であった（J-ISS update Table 2.4　4.4.1.8 J）。全ウパダシチニブ併合群では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は 4.2 件/100 人年であった。また，45 mg/プラセボ併合群ではリンパ球減少症（PT）及びリンパ球数減少［PT］が各 2 件，45 mg/非移行併合群ではリンパ球減少症（PT）1 件，＜45 mg/≦30 mg 併合群ではリンパ球減少症（PT）及びリンパ球数減少（PT）が各 1 件，プラセボ併合群ではリンパ球減少症（PT）1 件が認められ，15–30 mg/プラセボ併合群ではリンパ球減少症は認められなかった。

高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ併合群では 0.3 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.2.5 J）。重篤な事象はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS update Table 2.4　4.2.3 J）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合

群で 0.9 件/100 人年（リンパ球数減少 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 0 件/100 人年，全ウパダシチニブ併合群では 0.3 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.2.7 J 及び ISS update Table 2.4　4.8.8）。

2.7.4.2.1.9.9　クレアチンホスホキナーゼ増加

背景

クレアチンホスホキナーゼの増加は，JAK 阻害剤（トファシチニブ及びバリシチニブ）で観察されている [37, 39, 40]。JAK 阻害剤の投与と関連したクレアチンホスホキナーゼ増加は，ほとんどが軽度又は中等度であり，概して，確定された横紋筋融解症，腎不全及び他の重篤な有害事象とは関連していなかった [41]。

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，試験期間中の血中クレアチンホスホキナーゼが ULN の 4 倍を超え，筋炎又は横紋筋融解症を示唆する症状を伴う場合には，治験薬を休薬することを治験実施計画書の毒性管理ガイドラインに規定した。

本項では，クレアチンホスホキナーゼの変動及び CTCAE Grade 2–4 に該当するクレアチンホスホキナーゼの増加について示す。また，治験責任医師により有害事象として報告されたクレアチンホスホキナーゼ増加を PT「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」を用いて特定し，要約した。

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，投与 8 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で 101.196 U/L，プラセボ併合群で–30.271 U/L であった（ISS Table 2.5　1.1.1）。クレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移を ISS Figure 2.5　1.3.1 に示す。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 2.2%（16/716 例），プラセボ併合群で 0.3%（1/376 例）であった（ISS Table 2.5　1.2.3）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 0.7%（5/716 例），プラセボ併合群で 0.3%（1/376 例）であった。

PC IND 集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合を表 2.7.4.7-76 に示す。

PC IND 集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は 45 mg 併合群で 5.1%（37/719 例），プラセボ併合群で 1.3%（5/378 例）であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり（ISS Table 2.4　1.9.9），高度の事象は，45 mg 併合群で 2 例，プラセボ併合群で 1 例に認められた（ISS Table 2.4　1.2.7）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.4 及び Table 2.4　1.2.10）。横紋筋融解症は認められなかった（表 2.7.4.7-15）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で 105.929 U/L，プラセボ併合群で 10.580 U/L であった（J-ISS Table 2.5 1.1.1 J）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 0.9%（1/ 116 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.5 1.2.3 J）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は 45 mg 併合群で 4.3%（5/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.4 1.4.1.9 J）。45 mg 併合群で発現した事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］）は，非重篤であり，治験薬の投与中止に至らなかった（J-ISS Table 2.4 1.2.4 J 及び Table 2.4 1.2.10 J）。高度の事象は，45 mg 併合群の 1 例で発現した（J-ISS Table 2.4 1.2.7 J）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，クレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で 45.992 U/L，投与 16 週時で 86.140 U/L であった（ISS Table 2.5 2.1.1 及び Figure 2.5 2.3.1）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は 4 例（被験者番号 [redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）に認められ，うち Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加は 1 例（被験者番号 [redacted]）であった（ISS Table 2.5 2.2.3 及び Table 2.5 2.2.4）。Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加は 3 例中 2 例で延長治療期に認められ，Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加は延長治療期には認められなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，クレアチンホスホキナーゼ増加の延長治療期終了時までの発現割合は 10.2%（13/127 例）であった（表 2.7.4-65）。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は導入療法期で 1 例に発現し，延長治療期には発現しなかった（ISS Table 2.4 2.6.9 及び Table 2.4 2.2.9）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4 2.2.6 及び Table 2.4 2.2.12）。横紋筋融解症は認められなかった（表 2.7.4.7-19）。

クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 40.0 件/100 人年（発現件数：8 件），延長治療期終了時までで 40.9 件/100 人年（発現件数：16 件）であった（表 2.7.4-66 及び表 2.7.4.7-77）。

日本人部分集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，クレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で 79.571 U/L，投与 16 週時で 159.357 U/L であった（J-ISS Table 2.5 2.1.1 J）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は 2 例（上述の被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）に認められ，Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加は認め

られなかった（J-ISS Table 2.5　2.2.3 J 及び ISS Table 2.5　2.2.4）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は 2 例中 1 例で延長治療期に認められた。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の延長治療期終了時までの発現割合は 21.4%（3/14 例）であった（表 2.7.4-67）。発現した事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］）は，いずれも非重篤であり，治験薬の投与中止に至らなかった（J-ISS Table 2.4　2.2.6 J 及び Table 2.4　2.2.12 J）。高度の事象は，導入療法期で 1 例に発現し，延長治療期には発現しなかった（J-ISS Table 2.4　2.2.9 J）。

クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 46.8 件/100 人年（発現件数：1 件），延長治療期終了時までで 69.7 件/100 人年（発現件数：3 件）であった（表 2.7.4-68）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，クレアチンホスホキナーゼの平均値は，15 mg 併合群の投与 52 週時を除くすべての併合群のすべての時点でベースラインからの増加が認められた（ISS Table 2.5　3.1.1）。クレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移を ISS Figure 2.5　3.3.1 に示す。投与 52 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–14.370 U/L，30 mg 併合群で 110.328 U/L，プラセボ併合群で 15.706 U/L であった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.0%（10/250 例），30 mg 併合群で 6.4%（16/251 例），プラセボ併合群で 1.2%（3/242 例）であった（ISS Table 2.5　3.2.2）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 1.2%（3/250 例），30 mg 併合群で 1.6%（4/251 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/242 例）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，クレアチンホスホキナーゼの平均値の経時的変化について，いずれの併合群でもベースラインからの増加が認められた（ISS Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5__3.3.1）。投与 52 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 29.255 U/L，30 mg 併合群で 119.112 U/L であった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.9%（14/285 例），30 mg 併合群で 5.8%（17/291 例）であった（ISS Table 2.5__3.2.2）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.1%（6/285 例），30 mg 併合群で 1.4%（4/291 例）であった。

RESP MAIN 集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-78 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 7.7 件/100 人年，30 mg 併合群で 11.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 3.9

件/100 人年であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 30 mg 併合群で 1 件（0.5 件/100 人年）認められた（ISS Table 2.4　3.4.3.9）。重篤な事象は認められなかった（ISS Table 2.4　3.4.2.8）。30 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 3，日本）は，投与中止に至った事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］）を発現した（ISS Table 2.4　3.8.2 及び Table 2.4　3.4.4.9）。当該事象は軽度で，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断された。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められたクレアチンホスホキナーゼ増加の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった（ISS Table 2.4__3.4.2.8，Table 2.4__3.4.3.9 及び Table 2.4__3.4.4.9）。

RESP MAIN 集団では，横紋筋融解症は認められなかった（表 2.7.4.7-23）。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 46.091 U/L，30 mg 併合群で 163.773 U/L，プラセボ併合群で 22.125 U/L であった（J-ISS Table 2.5　3.1.1_J）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.4%（2/45 例），30 mg 併合群で 8.9%（4/45 例），プラセボ併合群で 0%であった（J-ISS Table 2.5　3.2.2_J）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），プラセボ併合群で 0%であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 65.852 U/L，30 mg 併合群で 186.875 U/L であった（J-ISS Table 2.5__3.1.1_J）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 6.5%（3/46 例），30 mg 併合群で 7.4%（4/54 例）であった（J-ISS Table 2.5__3.2.2_J）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 1.9%（1/54 例）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 13.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 21.6 件/100 人年，プラセボ併合群で 4.6 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　3.4.1.18_J）。発現した事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］［15 mg 併合群 5 件，30 mg 併合群 8 件，プラセボ併合群 1 件］）は，いずれも高度及び重篤な事象ではなかった（J-ISS Table 2.4　3.2.8_J 及び Table 2.4　3.2.5_J）。投与中止に至った事象は 30 mg 併合群で 1 件（被験者番号 [redacted]，上述の被験者と同一被験者）認められた（J-ISS Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 11.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 18.6 件/100 人年

であった（J-ISS Table 2.4__3.4.1.18_J）。発現した事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］［15 mg 併合群 7 件，30 mg 併合群 11 件］）は，いずれも高度及び重篤な事象ではなかった（J-ISS Table 2.4__3.2.8_J 及び Table 2.4__3.2.5_J）。投与中止に至った事象は 30 mg 併合群で 1 件（被験者番号 [redacted]，Cohort 1 の被験者と同一被験者）認められた（J-ISS Table 2.4__3.2.11_J）。

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団では，クレアチンホスホキナーゼの平均値は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群でベースラインからの増加が認められ，その増加量はおおむね 45 mg/30 mg 併合群で最も大きかった（ISS Table 2.5　4.1.1 及び Figure 2.5　4.3.2）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 5.9%（18/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 9.1%（28/307 例）であった（ISS Table 2.5　4.2.2）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 2.6%（8/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 2.9%（9/307 例）であった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加のほとんどが一過性で，治験薬の投与を中止することなくデータカットオフまでの投与期間中にベースライン値に回復又は基準値範囲内となった。

ALL TRT[subj]集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-79 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 9.9 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 14.2 件/100 人年であった。いずれの併合群でも，重篤な事象は認められなかった（ISS Table 2.4　4.4.2.8）。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年であった（ISS Table 2.4　4.4.3.9）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］1 件），45 mg/30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］1 件）であった（ISS Table 2.4　4.4.4.9）。全ウパダシチニブ併合群の高度の事象及び投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，それぞれ 0.3 件/100 人年（5 件）及び 0.2 件/100 人年（3 件）であった。

2 例（< 45 mg/≤ 30 mg 併合群及び 45 mg/15 mg 併合群の各 1 例）が横紋筋融解症を発現した（表 2.7.4.7-27）。

- 被験者番号 [redacted]（M14-533 試験の 15 mg 群）：5[redacted] 歳のアジア人（日本）男性，導入療法期にウパダシチニブ 30 mg，長期継続投与期にウパダシチニブ 15 mg を投与後，投与 113 日目に横紋筋融解症の非重篤で中等度の事象を発現した。被験者は筋肉痛を発現したが，治験責任医師によると，これは水泳に起因していた。投与 113 日目にクレアチンホスホキナーゼは 6720 U/L であった。治験薬が休薬され，投与 141 日目にクレアチンホスホキナーゼは 140 U/L となり，当該事象は回復した。当該事象と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された。

- 被験者番号 [redacted]（M14-533 試験の 30 mg 群）：3[redacted] 歳の女性，8 週間の導入療法期にプラセボ，次の 8 週間の延長治療期にウパダシチニブ 45 mg，維持療法期にウパダシチニブ 15 mg，長期継続投与期にウパダシチニブ 15 mg/30 mg を投与後，治験薬投与 480 日目（ウパダシチニブの投与 423 日目）に横紋筋融解症の重篤な事象を発現した（ISS Table 2.4　4.7.1）。関連する病歴は，線維筋痛，高血圧及び元喫煙者（当該事象発現の 3 年前まで 1 日 20 箱を 8 年間）であった。また，当該事象発現以前に，ウパダシチニブを投与中（投与 197 日目）に血中クレアチンホスホキナーゼ増加の非重篤な事象を発現し，ウパダシチニブの投与を継続したものの回復した（ISS Table 2.4　4.8.9）。被験者は，クレアチンホスホキナーゼ増加のため，主治医から病院に行くよう指示された。筋肉痛，直近の外傷及び転倒の報告はなかった。クレアチンホスホキナーゼは投与 480 日目に 1515 U/L，投与 485 日目に最高の 3698 U/L となった（ISS Table 2.5　4.2.3）。その他の臨床検査値異常及び腎機能障害の徴候/症状は報告されなかった。投与 485 日目に治験薬の投与は中止され，被験者は硫酸マグネシウム，アセトアミノフェン及び塩化カリウムで治療された。投与 493 日目にクレアチンホスホキナーゼが 116 U/L に改善し，当該事象は回復した。当該事象と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。また，被験者は，入院当日に腹痛，下痢，背部痛及び直腸出血を発現したが，これらは基礎疾患の UC に関連したものと考えられた。

Cox 回帰モデルによる探索解析の結果を ISS Table 2.4　3.10.7 に示す。

RESP MAIN 集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加が発現する可能性はプラセボ併合群と比較して 30 mg 併合群で高かった（ハザード比：2.78［95%CI：1.06–7.30］）。併合群とベースライン予測因子の間に有意な交互作用は認められなかった。

<u>日本人部分集団</u>

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団における，クレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量の推移を J-ISS Table 2.5　4.1.1 J に示す。

Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 8.2%（4/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 7.4%（4/54 例）であった（J-ISS Table 2.5　4.2.2 J）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 4.1%（2/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 1.9%（1/54 例）であった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 14.4 件/100 人年（12 件），45 mg/30 mg 併合群で 18.6 件/100 人年（14 件）であった（J-ISS Table 2.4　4.4.1.9 J）。発現した事象は，いずれの併合群でも血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。全ウパダシチニブ併合群では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は 14.0 件/100 人年であった。また，クレアチンホスホキナーゼ増加は，45 mg/プラセボ併合群では 5 件，45 mg/非移行併合群では 2 件，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群では 3 件，15–30 mg/プラセボ併合群では 3 件認められ，プラセボ併合群では認められなかった。

高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 1.2 件/100 人年であり，45 mg/30 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ併合群では 0.4 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.2.5_J）。重篤な事象はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4　4.2.3_J）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/30 mg 併合群で 1.3 件/100 人年（1 件）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ併合群では 0.4 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　4.2.7_J）。

1 例（< 45 mg/≤ 30 mg 併合群，被験者番号 [redacted]，上述の被験者と同一被験者）が横紋筋融解症を発現した（表 2.7.4.7-29）。

ウパダシチニブ臨床開発プログラムにおいて現在までに認められた横紋筋融解症

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，UC 以外の適応症のウパダシチニブ臨床開発プログラムにおいて横紋筋融解症が 3 件報告されている。

- 関節リウマチのプログラムでは，6[redacted] 歳男性被験者（M13-542 試験，ウパダシチニブ 30 mg）に肺炎，急性腎不全及びインフルエンザ（いずれも重篤）と共に，重篤な横紋筋融解症が発現した。横紋筋融解症の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断され，別の要因としてインフルエンザが挙げられた。
- アトピー性皮膚炎のプログラムでは，横紋筋融解症が 2 件報告された。
  - 2[redacted] 歳男性被験者（M18-891 試験；ウパダシチニブ 15 mg）は，ジェットスキー乗船後，重篤な横紋筋融解症と共に，筋肉痛及びクレアチンホスホキナーゼの上昇が認められた。横紋筋融解症の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断され，別の要因としてジェットスキー乗船が挙げられた。
  - 2[redacted] 歳女性被験者（M16-046 試験；ウパダシチニブ 30 mg）は，運動量の増加及び直近の筋肉痛による，非重篤な横紋筋融解症を発現した。横紋筋融解症の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連あり」と判断された。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，クレアチンホスホキナーゼの平均値は，すべての併合群のすべての時点でベースラインからの増加が認められた（ISS update Table 2.5　3.1.1）。クレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移（更新）を ISS update Figure 2.5　3.3.1 に示す。投与 52 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 19.953 U/L，30 mg 併合群で 132.199 U/L，プラセボ併合群で 24.338 U/L であった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.4%（11/250 例），30 mg 併合群で 6.8%（17/251 例），プラセボ併合群で 1.2%（3/242 例）であった（ISS update Table 2.5　3.2.2）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ

増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 1.6%（4/250 例），30 mg 併合群で 1.6%（4/251 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/242 例）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，クレアチンホスホキナーゼの平均値の経時的変化について，いずれの併合群でもベースラインからの増加が認められた（ISS update Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5__3.3.1）。投与 52 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 50.752 U/L，30 mg 併合群で 133.403 U/L であった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 6.7%（19/285 例），30 mg 併合群で 7.2%（21/291 例）であった（ISS update Table 2.5__3.2.2）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 3.2%（9/285 例），30 mg 併合群で 1.7%（5/291 例）であった。

RESP MAIN 集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-132 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 8.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 3.7 件/100 人年であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 30 mg 併合群で 1 件（0.5 件/100 人年）認められた（ISS update Table 2.4　3.4.3.9）。重篤な事象は認められなかった（ISS update Table 2.4　3.4.2.8）。投与中止に至った事象は 30 mg 併合群で 1 例（0.5 件/100 人年）認められた（ISS update Table 2.4　3.4.4.9）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められたクレアチンホスホキナーゼ増加の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 5.8 件/100 人年，30 mg 併合群で 9.6 件/100 人年であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 30 mg 併合群で 1 件（0.2 件/100 人年）認められた（ISS update Table 2.4__3.4.3.9）。重篤な事象は認められなかった（ISS update Table 2.4__3.4.2.8）。投与中止に至った事象は 30 mg 併合群で 1 件（0.2 件/100 人年）認められた（ISS update Table 2.4__3.4.4.9）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］）は，15 mg 併合群で 3 件，30 mg 併合群で 8 件であった（ISS update Table 2.4　3.9.9）。RESP MAIN 集団では，横紋筋融解症は認められなかった（表 2.7.4.7-96）。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 62.529 U/L，30 mg 併合群で 195.714 U/L，プラセボ併合群で 16.615 U/L であった（J-ISS update Table 2.5　3.1.1 J）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 6.7%（3/45 例），30 mg 併合群で 8.9%（4/45 例），プラセボ併合群で 0%であった（J-ISS update Table 2.5　3.2.2 J）。

Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.4%（2/45 例），30 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），プラセボ併合群で 0%であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 82.390 U/L，30 mg 併合群で 201.238 U/L であった（J-ISS update Table 2.5__3.1.1_J）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 8.7%（4/46 例），30 mg 併合群で 7.4%（4/54 例）であった（J-ISS update Table 2.5__3.2.2_J）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 6.5%（3/46 例），30 mg 併合群で 1.9%（1/54 例）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 12.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 19.8 件/100 人年，プラセボ併合群で 4.3 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　3.4.1.18_J）。発現した事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］［15 mg 併合群 5 件，30 mg 併合群 8 件，プラセボ併合群 1 件］）は，いずれも高度及び重篤な事象ではなかった（J-ISS update Table 2.4　3.2.8_J 及び Table 2.4　3.2.5_J）。投与中止に至った事象は 30 mg 併合群で 1 件認められた（J-ISS update Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 8.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 15.7 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4__3.4.1.18_J）。発現した事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］［15 mg 併合群 7 件，30 mg 併合群 13 件］）は，いずれも高度及び重篤な事象ではなかった（J-ISS update Table 2.4__3.2.8_J 及び Table 2.4__3.2.5_J）。投与中止に至った事象は 30 mg 併合群で 1 件認められた（J-ISS update Table 2.4__3.2.11_J）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］）は，30 mg 併合群で 2 件であり，15 mg 併合群では認められなかった（ISS update Table 2.4　3.9.9）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団では，クレアチンホスホキナーゼの平均値は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群でベースラインからの増加が認められ，その増加量はおおむね 45 mg/30 mg 併合群で最も大きかった（ISS update Table 2.5　4.1.1 及び Figure 2.5　4.3.2）。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 7.8%（24/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 10.4%（32/307 例）であった（ISS update Table 2.5　4.2.2）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 3.6%（11/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 3.3%（10/307 例）であった。Grade 3 以上のクレアチ

ンホスホキナーゼ増加のほとんどが一過性で，治験薬の投与を中止することなくデータカットオフまでの投与期間中にベースライン値に回復又は基準値範囲内となった。

ALL TRT[subj]集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-133 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 9.0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 12.2 件/100 人年であった。いずれの併合群でも，重篤な事象は認められなかった（ISS update Table 2.4　4.4.2.8）。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.3 件/100 人年であった（ISS update Table 2.4　4.4.3.9）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］1 件），45 mg/30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］1 件）であった（ISS update Table 2.4　4.4.4.9）。全ウパダシチニブ併合群の高度の事象及び投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，それぞれ 0.3 件/100 人年（6 件）及び 0.1 件/100 人年（3 件）であった。

2 例（< 45 mg/≤ 30 mg 併合群及び 45 mg/15 mg 併合群の各 1 例）が横紋筋融解症を発現した（表 2.7.4.7-100）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した横紋筋融解症はなかった。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団における，クレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量の推移（更新）を J-ISS Table 2.5　4.1.1　J に示す。

Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 10.2%（5/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 7.4%（4/54 例）であった（J-ISS update Table 2.5　4.2.2　J）。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 6.1%（3/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 1.9%（1/54 例）であった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 11.7 件/100 人年（13 件），45 mg/30 mg 併合群で 15.9 件/100 人年（16 件）であった（J-ISS update Table 2.4　4.4.1.9　J）。発現した事象は，いずれの併合群でも血中クレアチンホスホキナーゼ増加（PT）であった。全ウパダシチニブ併合群では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は 11.8 件/100 人年であった。また，クレアチンホスホキナーゼ増加は，45 mg/プラセボ併合群では 5 件，45 mg/非移行併合群では 2 件，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群では 4 件，15–30 mg/プラセボ併合群では 3 件認められ，プラセボ併合群では認められなかった。

高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.9 件/100 人年であり，45 mg/30 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ併合群では 0.3 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.2.5　J）。重篤な事象はいずれの併合群でも認められなかった（J-ISS update Table 2.4　4.2.3　J）。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/30 mg

併合群で 1.0 件/100 人年（1 件）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められず，全ウパダシチニブ併合群では 0.3 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　4.2.7_J）。

1 例（< 45 mg/≤ 30 mg 併合群）が横紋筋融解症を発現した（表 2.7.4.7-102）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した横紋筋融解症はなかった。

2.7.4.2.1.9.10　　腎機能障害

背景

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満であった被験者を試験対象から除外した。再検査の血清クレアチニン値がベースライン値の ULN の 1.5 倍を上回る場合には治験薬を休薬すること，又は血清クレアチニン値（絶対値）が 2 mg/dL 以上であった場合には血清クレアチニン値が基準範囲又はベースライン値に回復するまで治験薬を休薬することを治験実施計画書の安全性管理ガイドラインに規定した。このガイドラインは後に改訂され，再検査の血清クレアチニン値がベースライン値の 1.5 倍超かつ ULN を超える場合，その値がベースライン値の 1.5 倍以下かつ ULN 以下になるまで治験薬を休薬することとした。

本項では，CTCAE Grade 2–4 に該当するクレアチニンの変動について示す。また，治験責任医師により有害事象として報告された腎機能障害に関連する有害事象を，SMQ「急性腎不全」（狭域）の検索基準を用いて特定し，要約した。

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，投与 8 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で 4.6 µmol/L，プラセボ併合群で 0.8 µmol/L であった（ISS Table 2.5　1.1.1）。クレアチニンのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移を ISS Figure 2.5　1.3.1 に示す。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 1.0%（7/717 例），プラセボ併合群で 1.1%（4/377 例）であった（ISS Table 2.5　1.2.3）。Grade 3 以上のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 0.1%（1/717 例），プラセボ併合群では認められなかった。45 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 1 でウパダシチニブ 45 mg を投与）では，Grade 3 のクレアチニン増加が認められた（ISS Table 2.5　1.2.4）。当該被験者では，重篤な RS ウイルス感染が報告された後（ISS Table 2.4　1.8.1），投与 28 日目に Grade 3 のクレアチニン増加が認められた。クレアチニンは次の来院時（投与 34 日目）にベースライン値付近まで回復した。Grade 4 のクレアチニン増加は認められなかった。

PC IND 集団では，腎機能障害は認められなかった（表 2.7.4-61）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で 3.4 µmol/L，プラセボ併合群で 2.1 µmol/L であった（J-ISS Table 2.5　1.1.1 J）。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 1.7%（2/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（J-ISS Table 2.5　1.2.3 J）。Grade 3 以上のクレアチニン増加はいずれの併合群でも認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，腎機能障害は認められなかった（表 2.7.4-63）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，クレアチニンのベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で 4.7 µmol/L で，投与 16 週時で 5.9 µmol/L であった（ISS Table 2.5　2.1.1 及び Figure 2.5　2.3.1）。Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった（ISS Table 2.5　2.2.3）。

EXT IND 集団では，腎機能障害は認められなかった（表 2.7.4-65）。

日本人部分集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，クレアチニンのベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で 5.1 µmol/L，投与 16 週時で 3.8 µmol/L であった（J-ISS Table 2.5　2.1.1 J）。Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった（J-ISS Table 2.5　2.2.3 J）。

EXT IND 集団の日本人部分集団では，腎機能障害は認められなかった（表 2.7.4-67）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，クレアチニンの平均値は，投与期間中にウパダシチニブの投与におおむね伴ってわずかな増加が認められた（ISS Table 2.5　3.1.1）。クレアチニンのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移を ISS Figure 2.5　3.3.1 に示す。投与 52 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 6.9 µmol/L，30 mg 併合群で 7.4 µmol/L，プラセボ併合群で 2.8 µmol/L であった。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 3.2%（8/250 例），30 mg 併合群で 3.6%（9/251 例），プラセボ併合群で 2.0%（5/245 例）であった（ISS Table 2.5　3.2.2）。Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，クレアチニンの平均値の経時的変化（ISS Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5__3.3.1）及びクレアチニン増加（ISS Table 2.5__3.2.2）について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた。Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。

RESP MAIN 集団の腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-80 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 0.8 件/100 人年であり，発現件数はいずれの群でも各 1 件であった。重篤及び高度の事象は認められなかった（ISS Table 2.4　3.4.2.10 及び Table 2.4　3.4.3.11）。30 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 3，日本）は，6[redacted] 歳女性，維持療法期のウパダシチニブ 30 mg の投与 134 日目（総ウパダシチニブ投与の投与 188 日目）に非重篤な急性腎障害を発現した。当該事象は，中等度であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断された（ISS Table 2.4　3.9.11）。当該事象発現の 4 日前に，被験者は非重篤な帯状疱疹を発現しており，帯状疱疹によりウパダシチニブの投与を中止していた（ISS Table 2.4　3.8.2）。投与中止に至った事象は，15 mg 併合群で 1 例認められた。当該被験者（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 3）は，5[redacted] 歳男性，維持療法期のウパダシチニブ 15 mg の投与 280 日目（総ウパダシチニブ投与の投与 336 日目）に非重篤な腎機能障害（PT）を発現した。当該事象は，中等度であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断された。当該事象により治験薬の投与を中止した。当該被験者の関連する病歴は，高血圧，肺塞栓症及び深部静脈血栓症であり，更に，中止前の最終採血時頃に筋痙攣が認められた。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，上述の Cohort 1 で報告された腎機能障害以外は認められなかった。

<u>日本人部分集団</u>

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 5.6 µmol/L，30 mg 併合群で 7.7 µmol/L，プラセボ併合群で 4.4 µmol/L であった（J-ISS Table 2.5　3.1.1_J）。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），プラセボ併合群で 0%であった（J-ISS Table 2.5　3.2.2_J）。Grade 3 以上のクレアチニン増加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 では，投与 52 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 5.2 µmol/L，30 mg 併合群で 7.8 µmol/L であった（J-ISS Table 2.5__3.1.1_J）。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 3.7%（2/54 例）であった（J-ISS Table 2.5__3.2.2_J）。Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.7 件/100 人年，プラセボ併合群で 0 件/100

人年であった（J-ISS Table 2.4　3.4.1.22_J）。30 mg 併合群で発現した事象は，急性腎障害 1 件（被験者番号 [redacted]，上述の被験者と同一被験者）であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4　3.2.8_J，Table 2.4　3.2.5_J 及び Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 1.7 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4__3.4.1.22_J）。30 mg 併合群で発現した事象は，急性腎障害 1 件（被験者番号 [redacted]，上述の Cohort 1 の被験者と同一被験者）であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.2.8_J，Table 2.4__3.2.5_J 及び Table 2.4__3.2.11_J）。

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団では，クレアチニンの平均値のわずかな増加が認められ，その増加量は投与 12 週時から 52 週時までの間，45 mg/15 mg 併合群と比較して 45 mg/30 mg 併合群の方が数値的に大きかった（ISS Table 2.5　4.1.1 及び Figure 2.5　4.3.2）。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 5.6%（17/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 6.2%（19/307 例）であった（ISS Table 2.5　4.2.2）。Grade 3 以上のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 0.7%（2/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 0.3%（1/307 例）であった。45 mg/30 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]）では，投与 122 日目に Grade 4 のクレアチニン増加（866 µmol/L）が認められた（ISS Table 2.5　4.2.3）。当該被験者では，ベースラインのクレアチニン（106 µmol/L）及び Grade 4 の増加が認められる前の複数時点のクレアチニンは基準値範囲内であった。Grade 4 の増加が認められた 4 日後に，クレアチニンは基準値となったが，急速に基準値範囲内へ回復したことを考慮すると，確証はないものの本検査値は測定エラーと考えられる。

ALL TRT[subj]集団の腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-81 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.6 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年であった。重篤及び高度の事象は認められなかった（ISS Table 2.4　4.4.2.10 及び Table 2.4　4.4.3.11）。45 mg/15 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 3）は腎機能障害（PT）により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4　4.4.4.11）。当該被験者については，上述の RESP MAIN 集団の項に示す。全ウパダシチニブ併合群の投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，＜0.1 件/100 人年（1 件）であった。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団における，クレアチニンのベースラインからの平均変化量の推移を J-ISS Table 2.5　4.1.1_J に示す。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割

合は，45 mg/15 mg 併合群で 6.1%（3/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 5.6%（3/54 例）であった（J-ISS Table 2.5　4.2.2 J）。Grade 3 以上のクレアチニン増加は，いずれの併合群でも認められなかった。

ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 1.2 件/100 人年（腎機能障害［PT］1 件），45 mg/30 mg 併合群で 1.3 件/100 人年（急性腎障害 1 件）であった（J-ISS Table 2.4　4.4.1.11 J）。全ウパダシチニブ併合群では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は 1.1 件/100 人年であった。また，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群では腎機能障害（PT）1 件が認められ，45 mg/プラセボ併合群，45 mg/非移行併合群，15–30 mg/プラセボ併合群及びプラセボ併合群では腎機能障害は認められなかった。

高度，重篤及び投与中止に至った事象は，いずれの併合群でも認められなかった（J-ISS Table 2.4　4.2.5 J，Table 2.4　4.2.3 J 及び Table 2.4　4.2.7 J）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，クレアチニンの平均値は，投与期間中にウパダシチニブの投与におおむね伴ってわずかな増加が認められた（ISS update Table 2.5　3.1.1）。クレアチニンのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移（更新）を ISS update Figure 2.5　3.3.1 に示す。投与 52 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 5.1 µmol/L，30 mg 併合群で 6.4 µmol/L，プラセボ併合群で 1.8 µmol/L であった。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 3.2%（8/250 例），30 mg 併合群で 3.6%（9/251 例），プラセボ併合群で 2.0%（5/245 例）であった（ISS update Table 2.5　3.2.2）。Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，クレアチニンの平均値の経時的変化（ISS update Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5__3.3.1）及びクレアチニン増加（ISS update Table 2.5__3.2.2）について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた。Grade 3 以上のクレアチニン増加は 30 mg 併合群で 0.3%（1/291 例）に認められ，15 mg 併合群では認められなかった。Grade 4 のクレアチニン増加は認められなかった。

RESP MAIN 集団の腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-134 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 0.7 件/100 人年であり，発現件数はいずれの群でも各 1 件であった。重篤及び高度の事象は認められなかった（ISS update Table 2.4　3.4.2.10 及び Table 2.4　3.4.3.11）。投与中止に至った事象は，15 mg 併合群で 1 件認められた（ISS update Table 2.4　3.4.4.11）。

391

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（1 件），30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（2 件）であった。上述の Cohort 1 で報告されていない腎機能障害は，30 mg 併合群の急性腎障害 1 件であった。当該事象は重篤であり，高度及び投与中止に至った事象ではなかった（ISS update Table 2.4__3.4.2.10，Table 2.4__3.4.3.11 及び Table 2.4__3.4.4.11）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，30 mg 併合群で重篤な急性腎障害（1 件，被験者番号 [redacted]）であり，15 mg 併合群では認められなかった（ISS update Table 2.4　3.9.11）。重篤な急性腎障害の詳細は，後述の ALL $TRT_{[subj]}$集団の項に示す。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 4.5 µmol/L，30 mg 併合群で 6.9 µmol/L，プラセボ併合群で 1.4 µmol/L であった（J-ISS update Table 2.5　3.1.1_J）。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），プラセボ併合群で 0%であった（J-ISS update Table 2.5　3.2.2_J）。Grade 3 以上のクレアチニン増加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 では，投与 52 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 5.3 µmol/L，30 mg 併合群で 7.0 µmol/L であった（J-ISS update Table 2.5__3.1.1_J）。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 3.7%（2/54 例）であった（J-ISS update Table 2.5__3.2.2_J）。Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 0 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4　3.4.1.22_J）。30 mg 併合群で発現した事象は，急性腎障害 1 件（被験者番号 [redacted]）であった（ISS update Table 2.4__3.9.11）。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4　3.2.8_J，Table 2.4　3.2.5_J 及び Table 2.4　3.2.11_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 1.2 件/100 人年であった（J-ISS update Table 2.4__3.4.1.22_J）。30 mg 併合群で発現した事象は，急性腎障害 1 件（被験者番号 [redacted]，上述の Cohort 1 の被験者と同一被験者）であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4__3.2.8_J，Table 2.4__3.2.5_J 及び Table 2.4__3.2.11_J）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，いずれの併合群でも認められなかった（ISS update Table 2.4　3.9.11）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団では，クレアチニンの平均値のわずかな増加が認められ，その増加量は投与12 週時から 52 週時までの間，45 mg/15 mg 併合群と比較して 45 mg/30 mg 併合群の方が数値的に大きかった（ISS update Table 2.5　4.1.1 及び Figure 2.5　4.3.2）。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 6.5%（20/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 6.5%（20/307 例）であった（ISS update Table 2.5　4.2.2）。Grade 3 以上のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 0.7%（2/306 例），45 mg/30 mg 併合群で 0.7%（2/307 例）であった。

ALL TRT[subj]集団の腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-135 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.6 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.3 件/100 人年であった。高度の事象は認められなかった（ISS update Table 2.4　4.4.3.11）。重篤な事象は，45 mg/30 mg 併合群で 1 件（急性腎障害）認められ（ISS update Table 2.4　4.4.2.10），申請時データカットオフ以降に新たに発現した重篤な事象であった（ISS update Table 2.4　4.8.11）。当該事象を発現した被験者（被験者番号[redacted]）は，5[redacted] 歳男性（M14-533 試験の 30 mg 群），投与 609 日目に重篤で中等度の急性腎障害を発現した。治験薬は休薬された。急性腎障害と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された。投与中止に至った事象は，45 mg/15 mg 併合群で 1 件認められた（ISS update Table 2.4　4.4.4.11）。全ウパダシチニブ併合群の重篤及び投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，いずれも< 0.1 件/100 人年（1 件）であった。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団における，クレアチニンのベースラインからの平均変化量の推移（更新）を J-ISS update Table 2.5　4.1.1 J に示す。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群で 6.1%（3/49 例），45 mg/30 mg 併合群で 5.6%（3/54 例）であった（J-ISS update Table 2.5　4.2.2 J）。Grade 3 以上のクレアチニン増加は，いずれの併合群でも認められなかった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.9 件/100 人年（腎機能障害［PT］1 件），45 mg/30 mg 併合群で 1.0 件/100 人年（急性腎障害 1 件）であった（J-ISS update Table 2.4　4.4.1.11 J）。全ウパダシチニブ併合群では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は 0.8 件/100 人年であった。また，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群では腎機能障害（PT）1 件が認められ，45 mg/プラセボ併合群，45 mg/非移行併合群，15–30 mg/プラセボ併合群及びプラセボ併合群では腎機能障害は認められなかった。

高度，重篤及び投与中止に至った事象は，いずれの併合群でも認められなかった（J-ISS update Table 2.4　4.2.5 J，Table 2.4　4.2.3 J 及び Table 2.4　4.2.7 J）。

2.7.4.2.1.9.11 消化管穿孔

背景

抗インターロイキン（以下「IL」）-6 受容体の投与と消化管穿孔のリスク上昇との関連性が認められている[42,43]。IL-6 は，上皮穿孔において重要な役割を果たし，炎症性損傷後の腸管を修復していることが示唆されている[44]。ウパダシチニブの IL-6 シグナル伝達経路への影響を考慮すると，消化管穿孔は特に注目すべき有害事象と考えられる。

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，特発性の消化管穿孔（虫垂炎又は器質的傷害以外），憩室炎，又は治験責任医師の判断に基づく消化管穿孔リスクの著しい増加の既往を有する被験者は試験対象から除外した。憩室炎を伴わない憩室症の既往がある被験者は組み入れ可とした。

すべての消化管穿孔の可能性のある事象を特定するため，SMQ「消化管の穿孔」（狭域）（腹膜炎，膿瘍，瘻などを含む）を用いた。消化管穿孔の可能性のある事象は，臨床試験チームとは独立し，被験者の投与群への割付けが盲検化された社内専門家により，事前に規定された症例定義に従い評価・判定された。症例定義は，非医原性及び非外傷性の急性特発性消化管穿孔を特定するためのものであった。自然発生した急性消化管穿孔のエビデンスのない瘻孔，肛門膿瘍，直腸周囲膿瘍又は腹膜炎は，事象とは判断しないこととした。ただし，一様に腸管穿孔に至らないその他の状態（例：憩室炎，虫垂炎）において発現した事象については，症例定義の範囲内で判断することとした。

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団の消化管穿孔の発現割合を ISS Table 2.4　1.4.1.5 に示す。

PC IND 集団では，消化管穿孔の発現割合はプラセボ併合群で 0.3%（1/378 例）であり，45 mg 併合群では認められなかった。このプラセボ併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-675 試験）は，6[redacted] 歳男性で，大腸穿孔（PT）を発現した（ISS Table 2.4　1.9.5）。当該事象は，高度で重篤であり，治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4　1.8.2）。当該被験者は，消化管ストーマ壊死，腸球菌感染及び大腸菌感染を併発（いずれの事象も重篤）しており，これらすべての事象が治験薬の投与中止の原因となった（ISS Table 2.4　1.8.1）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，消化管穿孔は認められなかった（表 2.7.4-63）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団では，消化管穿孔は認められなかった（表 2.7.4-65）。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団では，消化管穿孔は認められなかった（表 2.7.4-67）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の消化管穿孔の 100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　3.4.1.10 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，消化管穿孔の 100 人年あたりの発現件数は，プラセボ併合群で 1.6 件/100 人年（大腸穿孔及び腹部膿瘍が各 1 件）であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった。プラセボ併合群の 2 件は，同一被験者 1 例に発現した（ISS Table 2.4　3.9.5）。当該被験者（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 3）は，3[redacted] 歳男性，維持療法期のプラセボの投与 240 日目に重篤な腹部膿瘍及び非重篤な大腸穿孔（いずれも高度）を発現し，これらの事象により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4　3.8.2）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，消化管穿孔は認められなかった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，消化管穿孔は認められなかった（表 2.7.4-72）。

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL $TRT_{[subj]}$集団の消化管穿孔の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-82 に示す。

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，消化管穿孔は 3 例に 4 件発現した（45 mg/プラセボ併合群 1 例に大腸穿孔及び腹部膿瘍が各 1 件，＜45 mg/≦30 mg 併合群 1 例に大腸穿孔，プラセボ併合群 1 例に大腸穿孔）（ISS Table 2.4　4.8.5）。プラセボ併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，ウパダシチニブの曝露なし）及び 45 mg/プラセボ併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]）については，それぞれ上述の PC IND 集団の項及び RESP MAIN 集団の項に示す。＜45 mg/≦30 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-533 試験）は，導入療法期にウパダシチニブ 30 mg，維持療法期にウパダシチニブ 15 mg を投与された後，長期継続投与期にウパダシチニブ 15 mg を投与中に高度で重篤な大腸穿孔を発現した。当該事象は，試験で規定されている大腸内視鏡検査の合併症として発現し，治験薬は休薬された。

全ウパダシチニブ併合群の消化管穿孔の 100 人年あたりの発現件数は＜0.1 件/100 人年（1 件）であった。

日本人部分集団

ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，消化管穿孔は認められなかった（表 2.7.4-74）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の消化管穿孔の 100 人年あたりの発現件数（更新）を ISS update Table 2.4　3.4.1.10 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，消化管穿孔の 100 人年あたりの発現件数は，プラセボ併合群で 1.5 件/100 人年（大腸穿孔及び腹部膿瘍が各 1 件）であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった。プラセボ併合群の 2 件は，同一被験者 1 例に発現した（ISS update Table 2.4　3.9.5）。腹部膿瘍は重篤，大腸穿孔は非重篤であり，いずれも高度で，治験薬の投与中止に至った。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，いずれの併合群でも認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，消化管穿孔は認められなかった。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，消化管穿孔は認められなかった（表 2.7.4-78）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT$_{[subj]}$集団の消化管穿孔の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-136 に示す。

ALL TRT$_{[subj]}$集団では，消化管穿孔は 4 例に 5 件発現した（45 mg/15 mg 併合群 1 例に腹部膿瘍，45 mg/プラセボ併合群 1 例に大腸穿孔及び腹部膿瘍が各 1 件，＜45 mg/≦30 mg 併合群 1 例に大腸穿孔，プラセボ併合群 1 例に大腸穿孔）（ISS update Table 2.4　4.8.5）。これら 5 件はいずれも高度で，45 mg/プラセボ併合群の大腸穿孔を除いていずれも重篤であり，＜45 mg/≦30 mg 併合群の大腸穿孔（治験薬を休薬）を除いていずれも治験薬の投与中止に至った。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，45 mg/15 mg 併合群の腹部膿瘍 1 件であった。当該事象を発現した被験者（被験者番号 [redacted]）は，2[redacted] 歳男性，8 週間の導入療法期（M14-675 試験 Part 1）にプラセボ，次の 8 週間の延長治療期（M14-675 試験 Part 2）にウパダシチニブ 45 mg，維持療法期（M14-234 試験 SS 3）にウパダシチニブ 15 mg，長期継続投与期（M14-533 試験）にウパダシチニブ 15 mg/30 mg を投与され，治験薬投与 438 日目（ウパダシチニブの投与 384 日目）のウパダシチニブ 30 mg 投与中に高度で重篤な腹部膿瘍を発現し，治験薬の投与を中止した。

全ウパダシチニブ併合群の消化管穿孔の 100 人年あたりの発現件数は< 0.1 件/100 人年（2 件）であった。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT$_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，消化管穿孔は認められなかった（表 2.7.4-80）。

2.7.4.2.1.9.12 悪性腫瘍

背景

UC 患者では，癌全般に対してわずかにリスクが高い。UC 患者 35152 人を対象とした全国集団ベース研究で，非黒色腫皮膚癌（以下「NMSC」）を除くすべての浸潤癌の標準化罹患比（以下「SIR」）は，UC 診断の最初の 1 年で 1.8（95%CI：1.6–2.0），2 年目以降で 1.1（95%CI：1.0–1.1）であった。血液悪性腫瘍の SIR は，UC 診断の最初の 1 年で 2.1（95%CI：1.4–3.0），2 年目以降で 1.1（95%CI：0.9–1.3）であった。消化管癌の SIR は，UC 診断の最初の 1 年で 3.7（95%CI：3.2–4.3），2 年目以降で 1.1（95%CI：1.0–1.2）であり，特に結腸直腸癌の SIR は，UC 診断の最初の 1 年で 4.7（95%CI：4.0–5.6），2 年目以降で 1.0（95%CI：0.9–1.1）であった。NMSC の SIR は，UC 診断の最初の 1 年で 2.7（95%CI：2.3–3.2），2 年目以降で 1.8（95%CI：1.7–2.0）であった。IBD の診断の最初の 1 年に発現する癌は，多くの要因により真の発現例が過大評価されている可能性があるため，UC 診断から 2 年目以降の SIR を推定した [45]。

National IBD レジストリを用いた 2019 年のスイスの集団ベース研究では，後ろ向きコホート研究における IBD 患者での 100 人年あたりの発現率は，広義の悪性腫瘍（癌，消化管異形成及び白血病/リンパ腫）で 0.54，狭義の悪性腫瘍（種々の癌種及び白血病/リンパ腫を含み，異形成を除く）で 0.46 であった [46]。2014 年のデンマークの集団ベース研究では，UC 患者に注目すると，100 人年あたりの発現率は，すべての癌で 1.39（95%CI：1.35–1.44），NMSC を除く浸潤癌で 0.98（95%CI：0.95–1.02）であった [45]。

結腸直腸癌や小腸腺癌などの消化管癌は，一般集団でもよくみられる癌（NMSC を除く）であるため，UC 患者の癌の大部分を占めている。以前の研究では，UC 患者で結腸直腸癌のリスク増加が認められ，100 人年あたりの発現率が罹患期間 10 年ごとに上昇することが報告された（全体で 100 人年あたり 0.3，0–10 年で 100 人年あたり 0.2，21–30 年で 100 人年あたり 1.2）[47]。最近の研究では，以前の報告よりもリスク増加の程度は小さいことが報告されており，このことは，新たな治療法による炎症制御が良好であることを反映している可能性がある [48]。2014 年のデンマークの集団ベース研究では，消化管癌の SIR は，UC 診断後 2 年目以降で 1.1（95%CI：1.0–1.2）であった [45]。本研究では，結腸直腸癌のリスク増加は認められず，SIR は UC 診断後 2 年目以降で 1.0（95%CI：0.9–1.1）であった [45]。

2014 年のデンマークの集団ベース研究では，UC 患者での 100 人年あたりの発現率は，消化管癌全体で 0.26（95%CI：0.24–0.28），結腸直腸癌で 0.16（95%CI：0.14–0.17）と推定された [45]。

NMSC は一般集団でよく認められ，2012 年には米国で 330 万人超の患者に対して 540 万件超の NMSC が治療された [49]。世界各国での NMSC の発現率は様々である [50–52]。複数の研究で，IBD 患者での NMSC のリスク増加が認められている。2012 年のカナダのネステッドケースコントロール研究において，対応する非 IBD 患者と比較して IBD 患者では NMSC のハザード比が 1.25（95%CI：1.09–1.43）であったが，UC 患者では有意なリスク増加は認められなかった（ハザード比：1.15［95%CI：0.95–1.39］）[53]。2014 年のデンマークの集団ベース研究では，NMSC の SIR は，UC 診断から 2 年目以降で 1.8（95%CI：1.7–2.0）であった [45]。2012 年の米国の診療

報酬請求データベースを用いた集団ベース研究では，非 UC 患者と比較して UC 患者の NMSC の発現率比は 1.34（95%CI：1.26–1.42）であった [54]。

2012 年の米国の診療報酬請求データベースを用いた研究では，IBD 患者での NMSC の 100 人年あたりの発現率は 0.912 であった [54]。2014 年のデンマークの集団ベース研究では，UC 患者での NMSC の 100 人年あたりの発現率は 0.41（95%CI：0.38–0.43）と推定された [45]。

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，適切に処置された NMSC 又は限局性の子宮頸部上皮内癌を除き，悪性腫瘍の既往歴を有する被験者を試験対象から除外した。

SMQ「悪性腫瘍」の検索基準を用いて，悪性腫瘍を特定した（表 2.7.4-91）。SMQ「悪性皮膚腫瘍」から CMQ「黒色腫」によって特定される事象を除くことにより NMSC を特定した。悪性腫瘍は，主に「NMSC を除く悪性腫瘍」及び「NMSC」の 2 つのカテゴリーで評価した。リンパ腫は，SMQ「悪性リンパ腫」を用いて検索した。

表 2.7.4-91.　悪性腫瘍の検索基準及び目的

カテゴリー	検索基準	目的
悪性腫瘍	SMQ「悪性腫瘍」	確認された悪性腫瘍の特定
NMSC	SMQ「悪性皮膚腫瘍」(狭域) から CMQ「黒色腫」を除く	対象を絞った評価のための NMSC の特定
NMSC を除く悪性腫瘍	SMQ「悪性腫瘍」(狭域) から「NMSC」を除く	NMSC を除く悪性腫瘍の発現率の特定
リンパ腫	SMQ「悪性リンパ腫」	対象を絞った評価のためのリンパ腫の特定

本項では，RESP MAIN 集団及び ALL TRT 集団（ALL $TRT_{[subj]}$集団）を対象に，悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数を示す。

2.7.4.2.1.9.12.1　非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く悪性腫瘍

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，NMSC を除く悪性腫瘍は認められなかった（表 2.7.4-61）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，NMSC を除く悪性腫瘍は認められなかった（表 2.7.4-63）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団では，NMSC を除く悪性腫瘍は認められなかった（表 2.7.4-65）。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団では，NMSC を除く悪性腫瘍は認められなかった（表 2.7.4-67）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-83 に，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4-92 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（浸潤性乳癌 1 例），30 mg 併合群で 1.0 例/100 人年（結腸腺癌及び小細胞癌が各 1 例の計 2 例），プラセボ併合群で 0.8 例/100 人年（浸潤性乳癌 1 例）であった（表 2.7.4.7-52 及び ISS Table 2.4　3.9.13）。いずれの事象も高度で，重篤であった（ISS Table 2.4　3.4.3.13 及び Table 2.4　3.4.2.12）。投与中止に至った事象は，15 mg 併合群の浸潤性乳癌，30 mg 併合群の小細胞癌，プラセボ併合群の浸潤性乳癌であった（ISS Table 2.4　3.4.4.13）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群で 0.3 例/100 人年（1 例），30 mg 併合群で 1.0 例/100 人年（3 例）であった（表 2.7.4.7-52）。上述の Cohort 1 で報告されていない NMSC を除く悪性腫瘍は，30 mg 併合群の子宮頚部扁平上皮癌 1 例であり，当該事象は高度で，重篤であり，治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4__3.9.13）。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 2.7 例/100 人年（結腸腺癌 1 例）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-53 及び J-ISS Table 2.4　3.4.1.26_J）。30 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]）で発現した結腸腺癌は，高度で，重篤であり，当該事象により治験薬は休薬された（ISS Table 2.4　3.9.13）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，NMSC を除く悪性腫瘍は，上述の Cohort 1 で報告された事象以外は認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.4.1.26_J 及び ISS Table 2.4__3.9.13）。

表 2.7.4-92. NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数（RESP MAIN 集団）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.6]	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	3 (1.0) [1.1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.6]	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	3 (1.0) [1.1]
結腸腺癌	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
浸潤性乳癌	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
小細胞癌	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
子宮頚部扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.3) [0.5]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Cross reference：ISS Table 2.4__3.4.1.26

400

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-84 に，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-85 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.4 例/100 人年（浸潤性乳癌及び精巣［純粋］セミノーマが各 1 例 1 件の計 2 例），45 mg/30 mg 併合群で 0.9 例/100 人年（結腸腺癌，小細胞癌，子宮頚部扁平上皮癌及び精巣癌が各 1 例 1 件の計 4 例）であった（表 2.7.4.7-54）。これら 2 つの併合群で認められたいずれの事象も，高度で，重篤であった（ISS Table 2.4　4.4.3.13 及び Table 2.4　4.4.2.12）。45 mg/30 mg 併合群の結腸腺癌を除き，いずれの事象も治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4　4.2.8 及び Table 2.4　4.4.4.13）。45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群以外では，NMSC を除く悪性腫瘍は 7 例（45 mg/プラセボ併合群 2 例［浸潤性乳癌及び前立腺癌が各 1 例］，15–30 mg/プラセボ併合群 2 例［結腸腺癌及び喉頭扁平上皮癌が各 1 例］及び< 45 mg/≤ 30 mg 併合群 3 例［膵腺癌，悪性黒色腫及び扁平上皮癌が各 1 例］）に認められた。全ウパダシチニブ併合群の NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，0.7 例/100 人年（12 例）であった（表 2.7.4.7-54）。

認められた腫瘍の種類に一定のパターンは認められなかった。2 事象（結腸腺癌及び悪性黒色腫）の発現までの期間は，ウパダシチニブの投与開始から 6 ヵ月以内であり，ウパダシチニブとこれらの事象の時間的合理性は示唆されなかった。NMSC を除く悪性腫瘍を発現したすべての被験者が，関連するリスク因子を 1 つ以上有していた。

なお，1 例（被験者番号 [redacted]，15–30 mg/プラセボ併合群，M14-533 試験）は，NMSC を除く悪性腫瘍 1 件（結腸腺癌）に加えて，NMSC を 2 件（いずれも基底細胞癌）発現した。当該被験者は，投与 832 日目及び 984 日目に基底細胞癌を発現し，投与 1163 日目に結腸腺癌を発現した（ISS Table 2.4　4.8.14）。これらはすべて，長期継続投与期のウパダシチニブ 30 mg 投与中に発現した。更に，1 例（被験者番号 [redacted]，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群，M14-533 試験）は，導入用量がウパダシチニブ 30 mg であり，長期継続投与期のウパダシチニブ 15 mg 投与中の投与 607 日目に扁平上皮癌（NMSC を除く悪性腫瘍に分類）を発現し，長期継続投与期にウパダシチニブ 30 mg へ増量後の投与 1129 日目に皮膚有棘細胞癌（NMSC に分類）を発現した。データベースロック後のメディカルレビューに基づき，ウパダシチニブ 15 mg 投与中の投与 607 日目に発現した扁平上皮癌は，皮膚に発症していたことが確認されており，NMSC に分類されるべきであった。いずれの被験者（及びそれぞれの事象）も，NMSC を除く悪性腫瘍及び NMSC の両方の ISS 解析の表及び一覧表に含まれている。< 45 mg/≤ 30 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-533 試験）は，膵腺癌により死亡した（ISS Table 2.4　4.8.13）。本被験者の詳細は 2.7.4.2.1.6.4 項に示す。

米国の一般集団を対象とした The Surveillance, Epidemiology, and End Results（2000 年から 2015 年）から得られた年齢別及び性別別のがん発現被験者数データ [55]，並びに導入療法期，維持療法期及び長期継続投与期のウパダシチニブ曝露の年齢別及び性別別人年を用いて，UC を対象とし

た臨床開発プログラムにおける NMSC を除く悪性腫瘍の SIR を算出した（申請時データ）。年齢及び性別で調整した NMSC を除く悪性腫瘍の SIR は，全体で 1.33（95%CI：0.71–2.28）であり，UC を対象としたウパダシチニブ臨床開発プログラムでの発現件数は一般集団での発現件数と一致していた。SIR は，45 mg/15 mg 併合群で 0.85（95%CI：0.10–3.09），45 mg/30 mg 併合群で 1.75（95%CI：0.48–4.48）であったが，これらはいずれも少ない発現件数（それぞれ 2 件及び 4 件）に基づいている。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，NMSC を除く悪性腫瘍は 45 mg/30 mg 併合群の 1 例（結腸腺癌，被験者番号 [redacted]，上述の RESP MAIN 集団の被験者と同一被験者）に認められた（J-ISS Table 2.4　4.4.1.13_J 及び ISS Table 2.4　4.8.13）。当該事象は，高度で，重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった。45 mg/15 mg 併合群及びその他の併合群では，NMSC を除く悪性腫瘍は認められなかった。NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 1.3 例/100 人年，全ウパダシチニブ併合群で 0.4 例/100 人年であった（表 2.7.4.7-56）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-137 に，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数（更新）を ISS update Table 2.4　3.4.1.26 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（浸潤性乳癌 1 例），30 mg 併合群で 0.9 例/100 人年（結腸腺癌及び小細胞癌が各 1 例の計 2 例），プラセボ併合群で 0.7 例/100 人年（浸潤性乳癌 1 例）であった（表 2.7.4.7-116 及び ISS update Table 2.4　3.9.13）。いずれの事象も高度で，重篤であり，治験薬の投与中止に至った（ISS update Table 2.4　3.4.3.13，Table 2.4　3.4.2.12 及び Table 2.4　3.4.4.13）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群で 0.2 例/100 人年（1 例），30 mg 併合群で 0.7 例/100 人年（3 例）であった（表 2.7.4.7-116）。上述の Cohort 1 で報告されていない NMSC を除く悪性腫瘍は，30 mg 併合群の子宮頚部扁平上皮癌 1 例であり，当該事象は高度で，重篤であり，治験薬の投与中止に至った（ISS update Table 2.4__3.9.13）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，いずれの併合群でも認められなかった。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 2.5 例/100 人年（結腸腺癌 1 例）であり，15 mg 併合群及び

プラセボ併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-117 及び J-ISS update Table 2.4　3.4.1.26_J）。30 mg 併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]）で発現した結腸腺癌は，高度で，重篤であり，治験薬の投与中止に至った（ISS update Table 2.4　3.9.13）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，NMSC を除く悪性腫瘍は，上述の Cohort 1 で報告された事象以外は認められなかった（J-ISS update Table 2.4__3.4.1.26_J）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，いずれの併合群でも認められなかった（ISS update Table 2.4__3.9.13）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-138 に，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-139 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.3 例/100 人年（浸潤性乳癌及び精巣［純粋］セミノーマが各 1 例 1 件の計 2 例），45 mg/30 mg 併合群で 0.7 例/100 人年（結腸腺癌，小細胞癌，子宮頚部扁平上皮癌及び精巣癌が各 1 例 1 件の計 4 例）であった（表 2.7.4.7-118）。これら 2 つの併合群で認められたいずれの事象も，高度で，重篤であり，治験薬の投与中止に至った（ISS update Table 2.4　4.4.3.13，Table 2.4　4.4.2.12 及び Table 2.4　4.4.4.13）。45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群以外では，NMSC を除く悪性腫瘍は 9 例（45 mg/プラセボ併合群 3 例［血管肉腫，浸潤性乳癌及び前立腺癌が各 1 例 1 件］，15–30 mg/プラセボ併合群 2 例［結腸腺癌及び喉頭扁平上皮癌が各 1 例 1 件］及び< 45 mg/≤ 30 mg 併合群 4 例［膵腺癌，乳癌及び悪性黒色腫が各 1 例 1 件，並びに扁平上皮癌及び舌扁平上皮癌が 1 例に各 1 件］）に認められた（ISS update Table 2.4　4.8.13）。全ウパダシチニブ併合群の NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，0.6 例/100 人年（14 例［15 件］）であった（表 2.7.4.7-118）。申請時データカットオフ以降にいずれかの併合群で新たに発現した事象は，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群の舌扁平上皮癌（1 例 1 件）及び乳癌（1 例 1 件），45 mg/プラセボ併合群の血管肉腫（1 例 1 件）であった（ISS update Table 2.4__4.8.13）。

死亡に至った NMSC を除く悪性腫瘍は，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群の膵腺癌 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-533 試験）及び 45 mg/プラセボ併合群の血管肉腫 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-533 試験）であった（ISS update Table 2.4__4.8.13）。これらのうち，血管肉腫は申請時データカットオフ以降に新たに報告された死亡であり，詳細を 2.7.4.2.1.6.6 項に示す。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，NMSC を除く悪性腫瘍は 45 mg/30 mg 併合群の 1 例（結腸腺癌，被験者番号 [redacted]，上述の RESP MAIN 集団の被験者と同一被験者）に認められた（J-ISS update Table 2.4　4.4.1.13_J 及び ISS update Table 2.4__4.8.13）。当該事象は，高度で，

重篤であり，治験薬の投与中止に至った。45 mg/15 mg 併合群及びその他の併合群では，NMSC を除く悪性腫瘍は認められなかった。NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 1.0 例/100 人年，全ウパダシチニブ併合群で 0.3 例/100 人年であった（表 2.7.4.7-120）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，いずれの併合群でも認められなかった。

2.7.4.2.1.9.12.2 非黒色腫皮膚癌（NMSC）

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，NMSC は認められなかった（表 2.7.4-61）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，NMSC は認められなかった（表 2.7.4-63）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団では，NMSC は認められなかった（表 2.7.4-65）。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団では，NMSC は認められなかった（表 2.7.4-67）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の NMSC の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4-93 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 1.5 例/100 人年（基底細胞癌 3 例［3 件］）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-52）。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4　3.2.9，Table 2.4　3.2.6 及び Table 2.4　3.2.12）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，上述の Cohort 1 で報告されていない NMSC は，30 mg 併合群の基底細胞癌 1 例（2 件）及びボーエン病 1 例（1 件）であった（表 2.7.4.7-52 及び ISS Table 2.4　3.9.14）。NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は 30 mg 併合群で 1.7 例/100 人年（5 例）であり，15 mg 併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-52）。重篤な事象は，30 mg 併合群の基底細胞癌 1 例（2 件）であった（ISS Table 2.4__3.2.6 及び Table 2.4　3.4.2.13）。高度及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS Table 2.4__3.2.9 及び Table 2.4__3.2.12）。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，NMSC は認められなかった（表 2.7.4.7-53）。

表 2.7.4-93. NMSC の 100 人年あたりの発現件数（RESP MAIN 集団）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event	0	0	3 (1.5) [1.5]	0	6 (2.0) [1.9]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	3 (1.5) [1.5]	0	6 (2.0) [1.9]
基底細胞癌	0	0	3 (1.5) [1.5]	0	5 (1.6) [1.6]
ボーエン病	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Cross reference：ISS Table 2.4__3.4.1.28

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の NMSC の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-86 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 1.1 例/100 人年（基底細胞癌 4 例［5 件］，ボーエン病 1 例［1 件］の計 5 例［6 件］）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-54 及び ISS Table 2.4　4.8.14）。重篤な事象は，45 mg/30 mg 併合群の基底細胞癌（1 例［2 件］）であった（ISS Table 2.4　4.2.4 及び Table 2.4　4.4.2.13）。高度及び投与中止に至った事象は，いずれの併合群でも認められなかった（ISS Table 2.4　4.2.6 及び Table 2.4　4.2.8）。45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群以外では，NMSC は 6 例（45 mg/プラセボ併合群 2 例［2 件］，15–30 mg/プラセボ併合群 2 例［3 件］及び< 45 mg/≤ 30 mg 併合群 2 例［2 件］）に認められた。全ウパダシチニブ併合群の NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.6 例/100 人年（11 例［13 件］）であった（表 2.7.4.7-54）。

全体として，診断された時点の投与量別でみると，NMSC はウパダシチニブ 15 mg 投与中の 3 例（長期継続投与期にウパダシチニブ 15 mg を投与された 45 mg/プラセボ併合群の 2 例，導入療法期にプラセボ，長期継続投与試験でウパダシチニブ 15 mg を投与された< 45 mg/≤ 30 mg 併合群の 1 例）及びウパダシチニブ 30 mg 投与中の 8 例（45 mg/30 mg 併合群の 5 例，15–30 mg/プラセボ併合群の 2 例，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群の 1 例［45 mg/30 mg 併合群以外の 3 例は，導入療法期にウパダシチニブ 30 mg 投与，維持療法期にプラセボ投与又は治験薬未投与，長期継続投与試験でウパダシチニブ 15 mg 及び増量した 30 mg を投与］）に報告された（ISS Table 2.4　5.2.2.2 及び Table 2.4　4.8.14）。

ウパダシチニブ投与中に NMSC を発現した 11 例のうち，8 例が男性，4 例が 65 歳超（いずれも事象発現時にウパダシチニブ 30 mg を投与されていた被験者），11 例すべてが白人であった。地域は 5 例が米国，残り 6 例が米国以外であった。ベースラインのステロイドの使用は，5 例が 30 mg/日以上，4 例が 10 mg/日以上 30 mg/日未満，2 例が使用なしであった。ベースライン時点での罹病期間は 1–28 年の範囲であり，多くが 3 年超であった。1 例を除くすべての被験者は，1 つ以上の免疫抑制剤（抗 TNF 製剤，チオプリン製剤，ベドリズマブ，アザチオプリン又は MTX など）の前治療歴がなかった。NMSC はウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を投与されていた 11 例に計 13 件発現し，このうち 9 件は基底細胞癌であった（ISS Table 2.4　4.8.14）。これら 13 件のうち，重篤な事象は 3 件であり，投与中止に至った事象はなかった。4 事象（基底細胞癌 4 件）の発現までの期間は，ウパダシチニブの投与開始から 1 年未満であり，ウパダシチニブとこれらの事象の時間的合理性は示唆されなかった。すべての事象は外科的に切除された（1 件は液体窒素による）。半数をやや超える事象の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された（ISS Table 2.4__4.8.14）。NMSC を発現した被験者は，いずれも関連するリスク因子を 1 つ以上有していた（喫煙歴 9 例，糖尿病 3 例，過度の日光曝露 1 例，皮膚乳頭腫 1 例を含む）。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，NMSC は認められなかった（表 2.7.4.7-56）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の NMSC の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4-94 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 1.4 例/100 人年（基底細胞癌 3 例［3 件］）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-116）。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS update Table 2.4　3.2.9，Table 2.4　3.2.6 及び Table 2.4　3.2.12）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，上述の Cohort 1 で報告されていない NMSC は，30 mg 併合群の基底細胞癌 3 例（4 件），並びにボーエン病及び皮膚有棘細胞癌 1 例（同一被験者に各 1 件）であった（表 2.7.4.7-116 及び ISS update Table 2.4　3.9.14）。NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は 30 mg 併合群で 1.4 例/100 人年（6 例）であり，15 mg 併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-116）。重篤な事象は，30 mg 併合群の基底細胞癌 1 例（2 件）であった（ISS update Table 2.4__3.2.6 及び Table 2.4　3.4.2.13）。高度及び投与中止に至った事象は認められなかった（ISS update Table 2.4__3.2.9 及び Table 2.4__3.2.12）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，30 mg 併合群で基底細胞癌（2 件）及び皮膚有棘細胞癌（1 件）であり，15 mg 併合群では認められなかった（ISS update Table 2.4__3.9.14）。これらはいずれも重篤な事象ではなかった。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，NMSC は認められなかった（表 2.7.4.7-117）。

表 2.7.4-94. NMSC の 100 人年あたりの発現件数（RESP MAIN 集団，更新）

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=135.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=199.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=218.5) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=413.8) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=425.2) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event	0	0	3 (1.4) [1.4]	0	9 (2.1) [2.0]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	3 (1.4) [1.4]	0	9 (2.1) [2.0]
基底細胞癌	0	0	3 (1.4) [1.4]	0	7 (1.6) [1.5]
ボーエン病	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Cross reference：ISS update Table 2.4__3.4.1.28

409

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の NMSC の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-140 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 1.0 例/100 人年（基底細胞癌 5 例［7 件］，ボーエン病及び皮膚有棘細胞癌が 1 例［各 1 件］の計 6 例［9 件］）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-118 及び ISS Table 2.4　4.8.14）。重篤な事象は，45 mg/30 mg 併合群の基底細胞癌（1 例［2 件］）であった（ISS update Table 2.4　4.2.4 及び Table 2.4　4.4.2.13）。高度及び投与中止に至った事象は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群のいずれでも認められなかった（ISS update Table 2.4　4.2.6 及び Table 2.4　4.2.8）。45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群以外では，NMSC は 9 例（45 mg/プラセボ併合群 3 例［3 件］，15–30 mg/プラセボ併合群 3 例［4 件］及び＜45 mg/≤ 30 mg 併合群 3 例［4 件］）に認められた。全ウパダシチニブ併合群の NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.6 例/100 人年（15 例［20 件］）であった（表 2.7.4.7-118）。申請時データカットオフ以降にいずれかの併合群で新たに発現した事象は，45 mg/30 mg 併合群で基底細胞癌（2 例 2 件）及び皮膚有棘細胞癌（1 例 1 件），45 mg/プラセボ併合群で基底細胞癌（1 例 1 件），15–30 mg/プラセボ併合群でボーエン病（1 例 1 件）並びに＜45 mg/≤ 30 mg 併合群で基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌（各 1 例 1 件）であった（ISS update Table 2.4__4.8.14）。これらは，いずれも重篤な事象ではなかった。

全体として，診断された時点の投与量別でみると，NMSC はウパダシチニブ 15 mg 投与中の 4 例（45 mg/プラセボ併合群の 3 例，＜45 mg/≤ 30 mg 併合群の 1 例），及びウパダシチニブ 30 mg 投与中の 11 例（45 mg/30 mg 併合群の 6 例，15–30 mg/プラセボ併合群の 3 例，＜45 mg/≤ 30 mg 併合群の 2 例）に報告された（ISS update Table 2.4　5.2.2.2 及び Table 2.4__4.8.14）。

ウパダシチニブ投与中に NMSC を発現した 15 例のうち，10 例が男性，5 例が 65 歳超（いずれも事象発現時にウパダシチニブ 30 mg を投与されていた被験者），15 例すべてが白人であった（ISS update Table 2.4　4.5.2.1，Table 2.4　4.5.2.2，Table 2.4　4.5.2.3 及び Table 2.4__4.8.14）。地域は 5 例が米国，残り 10 例が米国以外であった（ISS update Table 2.4　4.5.2.4）。ベースラインのステロイドの使用は，5 例が 30 mg/日以上，7 例が 10 mg/日以上 30 mg/日未満，3 例が使用なしであった（ISS update Table 2.4　4.5.2.8）。1 例を除くすべての被験者は，1 つ以上の免疫抑制剤（抗 TNF 製剤，チオプリン製剤，ベドリズマブ，アザチオプリン又は MTX など）の前治療歴がなかった（ISS update Table 2.4　4.5.2.9）。NMSC はウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を投与されていた 15 例に計 20 件発現し，このうち 13 件は基底細胞癌であった。5 事象（基底細胞癌 5 件）の発現までの期間は，ウパダシチニブの投与開始から 1 年未満であった。半数をやや超える事象の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された（ISS update Table 2.4__4.8.14）。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，NMSC は認められなかった（表 2.7.4.7-120）。

2.7.4.2.1.9.12.3　　リンパ腫

全体集団

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，リンパ腫は認められなかった（ISS Table 2.4__4.4.1.15）。

日本人部分集団

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験の日本人部分集団では，リンパ腫は認められなかった（J-ISS Table 2.4__4.4.1.15_J）。

全体集団（更新）

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，リンパ腫は認められなかった（ISS update Table 2.4　4.4.1.15）。

日本人部分集団（更新）

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験の日本人部分集団では，リンパ腫は認められなかった（J-ISS update Table 2.4　4.4.1.15_J）。

Cox 回帰モデルによる探索解析

NMSC を含む悪性腫瘍

Cox 回帰モデルによる探索解析の結果を ISS Table 2.4　3.10.9 に示す。

ALL TRT 集団（すべての被験者）における最終モデルでは，予測因子の有意水準 α を 0.05 としたが，他の 2 つの解析対象集団では有意水準 α を 0.10 とした（発現件数が少ないため）。

ALL TRT 集団（すべての被験者）では，プラセボ併合群で事象の発現件数が 0 件であったため，ハザード比を推定するための対照併合群としてプラセボ併合群を用いることができず，45 mg/プラセボ併合群を対照併合群として用いた。併合群とベースラインの副腎皮質ステロイドの使用との交互作用の可能性を探索的に検討したが，複数の併合群で発現件数が 0 件であったため交互作用の検定を実施できなかった。併合群の結果から，事象を発現した計 22 例のうち 5 例（22.7%）は，45 mg/30 mg 併合群でベースラインのステロイドの使用が 30 mg/日以上の部分集団である 23 例（1.7%）に含まれる被験者であった。

ALL TRT 集団（Cohort C［45 mg/15 mg 併合群］及び Cohort D［45 mg/30 mg 併合群］）では，すべての有意なベースライン予測因子を含めた場合，長期投与時に悪性腫瘍が発現する可能性は 45 mg/15 mg 併合群と比較して 45 mg/30 mg 併合群で高かった（ハザード比：6.00［95%CI：1.29–27.99］）。NMSC を含む悪性腫瘍で認められたこの結果は，主に維持療法期にウパダシチニブ 30 mg を投与された被験者に認められた NMSC によるものである。

なお，発現件数が少ないデータのため（ALL TRT 集団のすべての被験者を通して悪性腫瘍を発現した被験者は 22 例），結果の解釈には注意が必要である。

NMSC を除く悪性腫瘍

Cox 回帰モデルによる探索解析の結果を ISS Table 2.4　3.10.11 に示す。

最終モデルでは，予測因子の有意水準 α を 0.10 とした（発現件数が少ないため）。

ALL TRT 集団（すべての被験者）では，プラセボ併合群で事象の発現件数が 0 件であった。したがって，ハザード比を推定するための対照併合群としてプラセボ併合群を用いることができず，45 mg/プラセボ併合群を対照併合群として用いた。併合群間差，及び併合群とベースライン予測因子の交互作用は有意ではなかった。

なお，発現件数が少ないデータのため（ALL TRT 集団のすべての被験者を通して NMSC を除く悪性腫瘍を発現した被験者は 13 例），結果の解釈には注意が必要である。

NMSC

Cox 回帰モデルによる探索解析の結果を ISS Table 2.4　3.10.12 に示す。

ALL TRT 集団（すべての被験者）における最終モデルでは，予測因子の有意水準 α を 0.05 としたが，他の 2 つの解析対象集団では有意水準 α を 0.10 とした（発現件数が少ないため）。

ALL TRT 集団（すべての被験者）では，プラセボ併合群で事象の発現件数が 0 件であったため，ハザード比を推定するための対照併合群としてプラセボ併合群を用いることができず，45 mg/プラセボ併合群を対照併合群として用いた。併合群とベースラインの副腎皮質ステロイドの使用との交互作用の可能性を探索的に検討したが，複数の併合群で発現件数が 0 件であったため交互作用の検定を実施できなかった。併合群の結果から，事象を発現した計 11 例のうち 4 例（36.4%）は，45 mg/30 mg 併合群でベースラインのステロイドの使用が 30 mg/日以上の部分集団である 23 例（1.7%）に含まれる被験者であった。

なお，発現件数が少ないデータのため（ALL TRT 集団のすべての被験者を通して NMSC を発現した被験者は 11 例），結果の解釈には注意が必要である。

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

背景

UC 患者では，一般集団と比較して心血管疾患のリスク増加が認められる [56–59]。デンマークの集団ベース研究で，UC 患者での 100 人年あたりの発現率は，心筋梗塞が 0.34，脳卒中が 0.39，心血管事象による死亡が 0.67 であった [57]。対応する非 IBD 患者と比較して UC 患者での心血管事象の発現率はわずかに高く，調整した発現率比は，心筋梗塞が 1.17（95%CI：1.03–1.33），脳卒中が 1.10（95%CI：1.02–1.19），心血管事象による死亡が 1.25（95%CI：1.14–1.37）と推定された。心筋梗塞，脳卒中及び心血管事象による死亡の複合尺度として定義される主要心血管事象（以下「MACE」）の発現率は，UC 患者で 100 人年あたり 1.099，発現率比は 1.17（95%CI：1.09–1.26）であった [57]。

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，CAC 設置要綱の定義に従い独立した外部の専門の CAC が心血管事象を盲検下で判定した。本項では，判定されたすべての心血管事象を以下のカテゴリーに基づき要約し，血栓症は 2.7.4.2.1.9.14 項に示した。

- MACE（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）
- 死亡（原因未特定/不明）
- その他の心血管事象（心血管手術，入院を必要とする不安定狭心症，心不全のための入院治療，及び一過性脳虚血発作）
- 血栓症

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，最近（過去 6 ヵ月以内）の脳血管発作，心筋梗塞，冠動脈ステント留置の既往歴を有する患者，又は試験参加により患者を危険にさらすおそれがあると治験責任医師が判断した患者を除外した。

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，人口統計学的特性及びベースライン時に心血管事象のリスク因子（例：BMI 30 kg/m^2 以上，現喫煙者，糖尿病，高血圧）を有する被験者の割合は，PC IND 集団及び ALL TRT$_{[subj]}$集団の併合群間でおおむね均衡がとれていた（表 2.7.4.7-1，表 2.7.4.7-9，表 2.7.4.7-7，表 2.7.4.7-12，ISS Table 2.2 1.4 及び Table 2.2 4.4）。

MACE の複合エンドポイントは相互に関連する事象で構成されているため，本項では MACE 及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現被験者数を示す。

2.7.4.2.1.9.13.1 主要心血管事象（MACE）

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，MACE は認められなかった（表 2.7.4-61）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，MACE は認められなかった（表 2.7.4-63）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団では，MACE は認められなかった（表 2.7.4-65）。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団では，MACE は認められなかった（表 2.7.4-67）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の MACE 及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-87 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例 1 件），プラセボ併合群で 0.8 例/100 人年（非致死性心筋梗塞 1 例 1 件）であり，15 mg 併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-52）。発現した事象は，いずれも高度で，重篤であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され，このうちプラセボ併合群で発現した事象は治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4　3.4.3.16，Table 2.4　3.4.2.15，Table 2.4　3.9.16 及び Table 2.4　3.4.4.16）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 0.7 例/100 人年（2 例）であり，15 mg 併合群では認められなかった。上述の Cohort 1 で報告されていない MACE は，30 mg 併合群の非致死性脳卒中（1 例 1 件）であった（表 2.7.4.7-52）。当該事象は，高度で，重篤であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され，治験薬の投与中止には至らなかった（ISS Table 2.4__3.4.3.16，Table 2.4__3.4.2.15，Table 2.4__3.9.16 及び Table 2.4__3.4.4.16）。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 2.8 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例，被験者番号 [redacted]）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-53 及び ISS Table 2.4　3.9.16，J-ISS Table 2.4　3.4.1.32_J）。当該事象は，高度で，重篤であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され，治験薬の投与中止には至らなかった（J-ISS Table 2.4　3.2.9_J，Table 2.4　3.2.6_J 及び Table 2.4　3.2.12_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 1.7 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例）であり，15 mg 併合群では認められなかった。上述の Cohort 1 で報告された MACE 以外は認められなかった（ISS Table 2.4__3.4.1.32_J）。

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の MACE 及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-88 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 0.7 例/100 人年（非致死性脳卒中 3 例 3 件）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められなかった

（表 2.7.4.7-54）。発現した事象は，いずれも重篤であった（ISS Table 2.4　4.2.4 及び Table 2.4　4.4.2.15）。高度の事象の発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 2 例（非致死性脳卒中）であった（ISS Table 2.4　4.2.6 及び Table 2.4　4.4.3.16）。投与中止に至った事象の発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 1 例（非致死性脳卒中）であった（ISS Table 2.4　4.2.8）。なお，長期継続投与期のウパダシチニブ 15 mg 投与中の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-533 試験）に発現した MACE（非致死性脳卒中 1 件）は，事前に規定したデータの分類方法に従い 45 mg/30 mg 併合群として集計された。その他に，長期継続投与期のウパダシチニブ 15 mg 投与中の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-533 試験）に発現した MACE（非致死性心筋梗塞 1 件）は，＜45 mg/≦30 mg 併合群として集計された（ISS Table 2.4　4.8.16）。したがって，全ウパダシチニブ併合群では MACE は 4 例（2 例がウパダシチニブ 30 mg 投与中，2 例が 15 mg 投与中に発現）に認められ，100 人年あたりの発現被験者数は 0.2 例/100 人年であった（表 2.7.4.7-54）。

ウパダシチニブ投与中の被験者で報告された MACE は，いずれも維持療法期又は長期継続投与期のウパダシチニブ投与中に発現した（ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg で各 2 件）（ISS Table 2.4　4.8.16）。これらの事象の多くが，重篤であり，治験薬の投与中止に至らず，いずれの事象も治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。MACE を発現した被験者は，いずれも関連するリスク因子（例：高血圧，心房細動，脂質異常症，喫煙，心臓疾患の家族歴，肥満，飲酒）を 1 つ以上有しており，複数のリスク因子を有する被験者も認められた。死亡に至った MACE は認められなかった。

日本人部分集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 1.3 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例，上述の RESP MAIN 集団と同一被験者）であった（表 2.7.4.7-56 及び J-ISS Table 2.4　4.4.1.16 J）。45 mg/30 mg 併合群で発現した MACE は，高度で，重篤であり（J-ISS Table 2.4　4.2.6 J 及び Table 2.4　4.2.4 J），治験薬の投与中止には至らなかった（J-ISS Table 2.4　4.2.8 J）。45 mg/15 mg 併合群及びその他の併合群では，MACE は認められなかった。全ウパダシチニブ併合群の MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.4 例/100 人年であった（表 2.7.4.7-56）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の MACE 及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を ISS update Table 2.4　3.4.1.32 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例 1 件），プラセボ併合群で 0.7 例/100 人年（非致死性心筋梗塞 1 例 1 件）であり，15 mg 併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-116）。発現した事象は，いずれも高度で，重篤であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と

判断され，このうちプラセボ併合群で発現した事象は治験薬の投与中止に至った（ISS update Table 2.4　3.4.3.16，Table 2.4　3.4.2.15，Table 2.4　3.9.16 及び Table 2.4　3.4.4.16）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（2 例）であり，15 mg 併合群では認められなかった。上述の Cohort 1 で報告されていない MACE は，30 mg 併合群の非致死性脳卒中（1 例 1 件）であった（表 2.7.4.7-116）。当該事象は，高度で，重篤であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され，治験薬の投与中止には至らなかった（ISS update Table 2.4__3.4.3.16，Table 2.4__3.4.2.15，Table 2.4__3.9.16 及び Table 2.4__3.4.4.16）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，いずれの併合群でも認められなかった。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 2.5 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例 1 件，被験者番号 [redacted]）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-117 及び ISS update Table 2.4　3.9.16，J-ISS update Table 2.4　3.4.1.32_J）。当該事象は，高度で，重篤であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され，治験薬の投与中止には至らなかった（J-ISS update Table 2.4　3.2.9_J，Table 2.4　3.2.6_J 及び Table 2.4　3.2.12_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 1.2 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例 1 件）であり，15 mg 併合群では認められなかった。上述の Cohort 1 で報告された MACE 以外は認められなかった（J-ISS update Table 2.4__3.4.1.32_J）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，いずれの併合群でも認められなかった（ISS update Table 2.4__3.9.16）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の MACE 及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-141 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 例/100 人年（非致死性心筋梗塞 1 例 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（非致死性脳卒中 3 例 3 件）であった（表 2.7.4.7-118）。発現した事象は，いずれも重篤であった（ISS update Table 2.4　4.2.4 及び Table 2.4　4.4.2.15）。高度の事象の発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 1 例（非致死性心筋梗塞），45 mg/30 mg 併合群で 2 例（非致死性脳卒中）であった（ISS update Table 2.4　4.2.6 及び Table 2.4　4.4.3.16）。投与中止に至った事象の発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 1 例（非致死性心筋梗塞），45 mg/30 mg 併合群で 1 例（非致死性脳卒中）であった（ISS update Table 2.4　4.2.8 及び Table 2.4　4.4.4.16）。全ウパダシチニブ併合群では

MACE は 5 例（3 例が 15 mg 投与中，2 例がウパダシチニブ 30 mg 投与中に発現）に認められ，100 人年あたりの発現被験者数は 0.2 例/100 人年であった（表 2.7.4.7-118）。申請時データカットオフ以降にいずれかの併合群で新たに発現した事象は，45 mg/15 mg 併合群の非致死性心筋梗塞 1 例 1 件であった（ISS update Table 2.4　4.8.16）。

ウパダシチニブ投与中の被験者で報告された MACE は，いずれも維持療法期又は長期継続投与期のウパダシチニブ投与中に発現した（ウパダシチニブ 15 mg で 3 件，30 mg で 2 件）（ISS update Table 2.4__4.8.16）。これらの事象の多くが，重篤であり，治験薬の投与中止に至らず，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 1.0 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例，被験者番号 [redacted]，上述の RESP MAIN 集団と同一被験者）であった（表 2.7.4.7-120 及び J-ISS update Table 2.4　4.4.1.16_J）。45 mg/30 mg 併合群で発現した MACE は，高度で，重篤であり（J-ISS update Table 2.4　4.2.6_J 及び Table 2.4　4.2.4_J），治験薬の投与中止には至らなかった（J-ISS update Table 2.4　4.2.8_J）。45 mg/15 mg 併合群及びその他の併合群では，MACE は認められなかった。全ウパダシチニブ併合群の MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.3 例/100 人年であった（表 2.7.4.7-120）。申請時データカットオフ以降にいずれかの併合群で新たに発現した事象はなかった。

2.7.4.2.1.9.13.2　その他の心血管事象

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，その他の心血管事象は認められなかった（ISS Table 2.4__1.4.1.16）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，その他の心血管事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__1.4.1.16_J）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団では，その他の心血管事象は認められなかった（ISS Table 2.4__2.4.16）。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団では，その他の心血管事象は認められなかった。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の MACE 及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-87 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，その他の心血管事象はプラセボ併合群の 1 例（心不全のための入院治療）で維持療法期の投与 9 日目（したがって，ウパダシチニブ最終投与後 30 日以内）に発現した（ISS Table 2.4　3.9.16）。当該被験者は既存の心血管リスク因子を有していた。15 mg 併合群及び 30 mg 併合群ではその他の心血管事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，その他の心血管事象は認められなかった。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，その他の心血管事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__3.4.1.32_J）。

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の MACE 及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-88 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，その他の心血管事象は 15–30 mg/プラセボ併合群で 1 例に 2 件（心血管手術及び入院を必要とする不安定狭心症），< 45 mg/≤ 30 mg 併合群で 1 例（心血管手術），45 mg/プラセボ併合群で 1 例（心不全のための入院治療）に発現した（ISS Table 2.4　4.8.16）。その他の心血管事象を発現したすべての被験者が心血管リスク因子を 1 つ以上有していた。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，その他の心血管事象は認められなかった（J-ISS Table 2.4__4.4.1.16_J）。

治験責任医師により報告された心血管事象の疑い（CAC 判定を保留している事象）

上述以外に，非致死性心血管事象が治験責任医師により 1 件報告されたが，ISS でのデータカットオフ日時点で CAC による判定を受けていないため，MACE 及びその他の心血管事象の解析及び一覧表に含めなかった。当該事象は，5[redacted] 歳男性（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 3 でウパダシチニブ 30 mg を投与），元喫煙者，動脈性高血圧の合併症を有する被験者に発現した心不全と報告された。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の MACE 及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を ISS update Table 2.4　3.4.1.32 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，その他の心血管事象はプラセボ併合群で 1 例（心不全のための入院治療）に発現し，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった（ISS update Table 2.4　3.9.16）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，その他の心血管事象は認められなかった。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，その他の心血管事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4　3.4.1.32_J）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の MACE 及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-141 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，その他の心血管事象は 15–30 mg/プラセボ併合群で 1 例に 2 件（心血管手術 1 件，入院を必要とする不安定狭心症 1 件），＜45 mg/≤ 30 mg 併合群で 1 例（心血管手術），45 mg/プラセボ併合群で 1 例（心不全のための入院治療）に発現した（ISS update Table 2.4　4.8.16）。申請時データカットオフ以降にいずれかの併合群で新たに発現した事象はなかった。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，その他の心血管事象は認められなかった（J-ISS update Table 2.4　4.4.1.16_J）。

2.7.4.2.1.9.14　　血栓症

静脈血栓塞栓症

静脈血栓塞栓症は，深部静脈血栓症及び肺塞栓症と定義した。独立した外部の専門の CAC が，CAC 設置要綱の定義に従ってすべての血栓症を盲検下で判定した。

背景

UC 患者は，非 UC 患者と比較して，静脈血栓塞栓症のリスクが 2 倍超に増加している [60]。デンマークの集団ベース研究では，UC 患者での静脈血栓塞栓症の発現率は 100 人年あたり 0.24 と推定された [61]。同様に英国の General Practice Research データベースを用いた集団ベース研究で

は，IBD 患者全体での静脈血栓塞栓症の発現率は 100 人年あたり 0.26 であり，再燃期の患者では発現率がより高かった（再燃期：100 人年あたり 0.90，慢性活動期：100 人年あたり 0.54，寛解期：100 人年あたり 0.14）[62]。再燃期及び活動期の高い発現率に一致して，米国の民間及び公的健康保険請求に関する研究では，抗 TNF 製剤を使用している中等症から重症の IBD 患者の静脈血栓塞栓症の発現率は，100 人年あたり 1.36 であった[63]。

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む血栓症イベントの既往歴を有する被験者又は凝固亢進の素因となる既知の遺伝性疾患を有する被験者を試験対象から除外した。ただし，本除外基準を UC 患者を対象としたウパダシチニブの治験実施計画書に追加した時点で，90%超の被験者が既に導入療法試験に組み入れられていた。

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団の血栓症の発現割合を表 2.7.4.7-89 に示す。

PC IND 集団では，静脈血栓塞栓症の発現割合は 45 mg 併合群で 0.1%（1/719 例），プラセボ併合群で 0.3%（1/378 例）であった。これら 2 例は，いずれも非致死性の深部静脈血栓症と肺塞栓症の併発であった。発現した静脈血栓塞栓症はいずれも重篤であった（ISS Table 2.4　1.9.17）。45 mg 併合群の 1 例は，6[redacted] 歳男性（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 1），ウイルス性咽頭炎及び潰瘍性大腸炎によりウパダシチニブの投与を中止し（ISS Table 2.4　1.8.2），その 25 日後に静脈血栓塞栓症（肺塞栓症［PT］及び深部静脈血栓症［PT］）を発現した。当該被験者は元喫煙者で，高用量のステロイドの投与を受けており，直近に入院して臥床状態だった。プラセボ併合群の 1 例は，5[redacted] 歳女性（被験者番号 [redacted]，M14-675 試験），関連する病歴は喫煙及び第 V 因子ライデン変異であり，静脈血栓塞栓症（骨盤静脈血栓症［PT］及び肺塞栓症［PT］）により治験薬の投与中止に至った。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，静脈血栓塞栓症は認められなかった（表 2.7.4.7-48）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団では，静脈血栓塞栓症は認められなかった（表 2.7.4-65）。

日本人部分集団

EXT IND 集団の日本人部分集団では，静脈血栓塞栓症は認められなかった（表 2.7.4-67）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の血栓症の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-90 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群で 1.1 例/100 人年（非致死性の肺塞栓症 2 例），30 mg 併合群で 1.0 例/100 人年（非致死性の深部静脈血栓症 2 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-52 及び ISS Table 2.4 3.4.1.34）。15 mg 併合群の肺塞栓症 2 例は，いずれも重篤であり，治験薬の投与中止に至らず（ISS Table 2.4 3.4.2.16 及び Table 2.4 3.4.4.17），このうち 1 例は高度であった（ISS Table 2.4 3.4.3.17）。肺塞栓症を発現した 15 mg 併合群の被験者のうち 1 例は，症状及び徴候がなく，結腸切除前の画像検査で事象が偶然発見され，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された（ISS Table 2.4 3.9.17）。30 mg 併合群の深部静脈血栓症の 2 例は，いずれも非重篤であり，高度ではなく，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された（ISS Table 2.4 3.4.2.16，Table 2.4 3.4.3.17 及び Table 2.4 3.9.17）。このうち 1 例は治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，上述の Cohort 1 で報告されていない静脈血栓塞栓症は，15 mg 併合群の非致死性の深部静脈血栓症 1 例であった（表 2.7.4.7-52）。当該事象は，高度で，重篤であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断され，治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4__3.4.3.17，Table 2.4__3.4.2.16，Table 2.4__3.4.4.17 及び Table 2.4__3.9.17）。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，静脈血栓塞栓症は認められなかった（表 2.7.4.7-53）。

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団の血栓症の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-91 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.6 例/100 人年（非致死性の肺塞栓症 2 例，非致死性の深部静脈血栓症 1 例の計 3 例），45 mg/30 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（非致死性の深部静脈血栓症 2 例）であった（表 2.7.4.7-54）。これらのうち，高度の事象は，45 mg/15 mg 併合群で 2 例（非致死性の肺塞栓症及び非致死性の深部静脈血栓症の各 1 例）発現した（ISS Table 2.4 4.2.6 及び Table 2.4 4.4.3.17）。重篤な事象は，45 mg/15 mg 併合群で 3 例（非致死性の肺塞栓症 2 例及び非致死性の深部静脈血栓症 1 例）発現し，45 mg/30 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4 4.2.4 及び Table 2.4 4.4.2.16）。投与中止に至った事象は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群で各 1 例（いずれも非致死性の深部静脈血栓症）発現した（ISS Table 2.4 4.2.8 及び Table 2.4 4.4.4.17）。静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ併合群で 0.6 例/100 人年であった（表 2.7.4.7-54）。

静脈血栓塞栓症は全ウパダシチニブ併合群で 11 例に発現し，このうち 7 例は重篤であった（表 2.7.4.7-54，ISS Table 2.4　4.4.2.16 及び Table 2.4　4.8.17）。投与中止に至った事象は，3 例（非致死性の深部静脈血栓症と非致死性の肺塞栓症の併発 1 例及び非致死性の深部静脈血栓症 2 例）であった（ISS Table 2.4　4.4.4.17）。事象発現までの時間に一定のパターンは認められなかった。静脈血栓塞栓症を発現した被験者は，いずれも血栓症で特定されている関連するリスク因子を 1 つ以上有していた（例：基礎疾患の UC，心房細動，深部静脈血栓症，肺塞栓症，下大静脈血栓症，ホルモン補充療法，高脂血症，高血圧，肥満，鎌状赤血球貧血，喫煙，COVID-19 感染，臥床状態及び高用量ステロイド）。致死性の静脈血栓塞栓症は認められなかった。

Cox 回帰モデルによる探索解析の結果を ISS Table 2.4　3.10.10 に示す。
最終モデルでは，予測因子の有意水準 α を 0.10 とした（発現件数が少ないため）。
ALL TRT 集団（すべての被験者）では，プラセボ併合群で事象の発現件数が 0 件であったため，ハザード比を推定するための対照併合群としてプラセボ併合群を用いることができず，45 mg/プラセボ併合群を対照併合群として用いた。併合群間差，及び併合群とベースライン予測因子の交互作用は有意ではなかった。
なお，発現件数が少ないデータのため（ALL TRT 集団のすべての被験者を通して，血栓症を発現した被験者は 12 例），結果の解釈には注意が必要である。

日本人部分集団
ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，静脈血栓塞栓症は認められなかった（表 2.7.4.7-56）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）
RESP MAIN 集団の血栓症の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-142 に示す。
RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群で 1.0 例/100 人年（非致死性の肺塞栓症 2 例），30 mg 併合群で 0.9 例/100 人年（非致死性の深部静脈血栓症 2 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-116）。15 mg 併合群の肺塞栓症 2 例は，いずれも重篤であり，治験薬の投与中止に至らず（ISS update Table 2.4　3.4.2.16 及び Table 2.4　3.4.4.17），このうち 1 例は高度であった（ISS update Table 2.4　3.4.3.17）。30 mg 併合群の深部静脈血栓症の 2 例は，いずれも非重篤であり，高度ではなく（ISS update Table 2.4　3.4.2.16 及び Table 2.4　3.4.3.17），このうち 1 例は治験薬の投与中止に至った（ISS update Table 2.4　3.4.4.17）。
RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群で 1.0 例/100 人年，30 mg 併合群で 0.7 例/100 人年であった（表 2.7.4.7-116）。上述の Cohort 1 で報告されていない静脈血栓塞栓症は，15 mg 併合群での非致死性の肺塞栓症及び非致死性の深部静脈血栓症（各 1 例 1 件），30 mg 併合群の非致死性の肺塞栓症（1 例 1 件）であった。これらの事象は，高度で，重篤であり，15 mg 併合群の非致死性の肺塞栓症を除いていず

れも治験薬の投与中止に至った（ISS update Table 2.4__3.4.3.17，Table 2.4__3.4.2.16，Table 2.4__3.4.4.17 及び Table 2.4　3.9.17）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は，非致死性の肺塞栓症（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 例 1 件）であった。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，静脈血栓塞栓症は認められなかった（表 2.7.4.7-117）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の血栓症の 100 人年あたりの発現件数（更新）を表 2.7.4.7-143 に示す。

ALL TRT[subj]集団では，静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.6 例/100 人年（非致死性の肺塞栓症 3 例，非致死性の深部静脈血栓症 1 例の計 4 例），45 mg/30 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（非致死性の深部静脈血栓症 2 例，非致死性の肺塞栓症 1 例の計 3 例）であった（表 2.7.4.7-118）。これらのうち，高度の事象は，45 mg/15 mg 併合群で 3 例（非致死性の肺塞栓症 2 例及び非致死性の深部静脈血栓症 1 例），45 mg/30 mg 併合群で 1 例（非致死性の肺塞栓症）発現した（ISS update Table 2.4　4.2.6 及び Table 2.4　4.4.3.17）。重篤な事象は，45 mg/15 mg 併合群で 4 例（非致死性の肺塞栓症 3 例及び非致死性の深部静脈血栓症 1 例），45 mg/30 mg 併合群で 1 例（非致死性の肺塞栓症）発現した（ISS update Table 2.4　4.2.4 及び Table 2.4　4.4.2.16）。投与中止に至った事象は，45 mg/15 mg 併合群で 1 例（非致死性の深部静脈血栓症），45 mg/30 mg 併合群で 2 例（非致死性の深部静脈血栓症及び非致死性の肺塞栓症が各 1 例）発現した（ISS update Table 2.4　4.2.8 及び Table 2.4　4.4.4.17）。静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ併合群で 0.6 例/100 人年であった（表 2.7.4.7-118）。

静脈血栓塞栓症は全ウパダシチニブ併合群で 14 例に発現し，このうち重篤な事象は 9 例（非致死性の深部静脈血栓症と非致死性の肺塞栓症の併発 2 例，非致死性の肺塞栓症 5 例及び非致死性の深部静脈血栓症 2 例）であった（表 2.7.4.7-118，ISS update Table 2.4__4.4.2.16 及び Table 2.4　4.8.17）。投与中止に至った事象は，5 例（非致死性の深部静脈血栓症と非致死性の肺塞栓症の併発 1 例，非致死性の深部静脈血栓症 3 例及び非致死性の肺塞栓症 1 例）であった（ISS update Table 2.4__4.4.4.17）。申請時データカットオフ以降にいずれかの併合群で新たに発現した事象は，45 mg/15 mg 併合群の非致死性の肺塞栓症（1 例 1 件），45 mg/30 mg 併合群の非致死性の肺塞栓症（1 例 1 件）及び 15–30 mg/プラセボ併合群の非致死性の深部静脈血栓症（1 例 1 件）であった。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，静脈血栓塞栓症は 15–30 mg/プラセボ併合群の 1 例（非致死性の深部静脈血栓症 1 件，被験者番号 [redacted]）に認められた（表 2.7.4.7-120，ISS

update Table 2.4__4.8.17）。当該事象は，長期継続投与期のウパダシチニブ 15 mg を投与中に発現し，中等度で，非重篤であり，治験薬の投与中止に至った。当該事象は，申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象であった。45 mg/15 mg 併合群，45 mg/30 mg 併合群及びその他の併合群では，静脈血栓塞栓症は認められなかった。

その他の静脈血栓症及び動脈血栓塞栓症

ISS でのデータカットオフ日までに，全ウパダシチニブ併合群でその他の静脈血栓症及び動脈血栓塞栓症は認められなかった（表 2.7.4.7-91）。

45 mg/プラセボ併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 3）は，4[redacted] 歳女性，維持療法期にプラセボを投与中に非重篤な卵巣静脈血栓症を発現した（表 2.7.4.7-91 及び ISS Table 2.4　4.8.17）。被験者は，元喫煙者（1 日 1 箱を 25 年間）及びホルモン避妊薬を併用していた。

その他の静脈血栓症及び動脈血栓塞栓症（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，その他の静脈血栓症はプラセボ併合群の 1 例（非重篤な卵巣静脈血栓症 1 件，被験者番号 [redacted]）に認められ，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-142 及び ISS update Table 2.4　3.9.17）。申請時データカットオフ以降に新たに発現したその他の静脈血栓症はなかった。RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，その他の静脈血栓症は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，動脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現件数は，30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（末梢動脈閉塞性疾患 1 件，被験者番号 [redacted]）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-142 及び ISS update Table 2.4__3.9.17）。当該事象は，申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象であり，中等度，非重篤で，治験薬は休薬された。RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，Cohort 1 で報告された動脈血栓塞栓症以外は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，その他の静脈血栓症及び動脈血栓塞栓症は認められなかった（J-ISS update Table 2.4　3.4.1.34_J）。

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，その他の静脈血栓症は全ウパダシチニブ併合群で認められず，45 mg/プラセボ併合群の 1 例（非重篤な卵巣静脈血栓症 1 件，上述の RESP MAIN 集団と同一被験者）に認められた（表 2.7.4.7-143 及び ISS update Table 2.4　4.8.17）。申請時データカットオフ以降にいずれかの併合群で新たに発現した事象はなかった。

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，動脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/30 mg 併合群で 0.2 件/100 人年（末梢動脈閉塞性疾患 1 件，被験者番号 [redacted]，上述の RESP MAIN 集団と同一被験者）であり，45 mg/15 mg 併合群及びその他の併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-143 及び ISS update Table 2.4__4.8.17）。当該事象は申請時データカットオフ以降に

新たに発現した事象であった。全ウパダシチニブ併合群の動脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現件数は<0.1 件/100 人年（1 件）であった（表 2.7.4.7-143）。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，その他の静脈血栓症及び動脈血栓塞栓症は認められなかった（J-ISS update Table 2.4　4.4.1.17_J）。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

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）での死亡例及び重篤な有害事象発現例の詳細（叙述）は，2.7.6 項及び各試験の CSR に示す。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的検査

安全性併合解析について，特に注目すべき有害事象で評価した血液学的検査（ヘモグロビン，好中球数及びリンパ球数）に関する結果は，2.7.4.2.1.9.6 項（貧血），2.7.4.2.1.9.7 項（好中球減少症）及び 2.7.4.2.1.9.8 項（リンパ球減少症）に示した。

全体集団

プラセボを対照とした安全性解析では，血小板数のベースラインからの変化量，臨床的な意義があると判断した血小板数の基準に該当した被験者，血小板数のベースラインの Grade から治験薬投与後の最悪 Grade へのシフト，及び血小板数の変化に関連する有害事象について，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

長期投与の安全性解析では，ウパダシチニブの投与群間で同様の結果が認められた（申請時データ）。更新データも，申請時データと同様の結果であった。

日本人部分集団

プラセボを対照とした安全性解析では，血小板数のベースラインからの変化量，臨床的な意義があると判断した血小板数の基準に該当した被験者，血小板数のベースラインの Grade から治験薬投与後の最悪 Grade へのシフト，及び血小板数の変化に関連する有害事象について，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

長期投与の安全性解析では，ウパダシチニブの併合群間で同様の結果が認められた（申請時データ）。更新データも，申請時データと同様の結果であった。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

安全性併合解析について，特に注目すべき有害事象で評価した血液生化学検査（AST，ALT，クレアチンホスホキナーゼ及びクレアチニン）に関する結果は，2.7.4.2.1.9.5 項（薬剤に関連する肝障害），2.7.4.2.1.9.9 項（クレアチンホスホキナーゼ増加）及び 2.7.4.2.1.9.10 項（腎機能障害）に示した。

2.7.4.3.2.1 脂質

背景

IBD 患者では，脂質プロファイルに矛盾する観察結果が認められてきた[64–67]。IBD 患者で報告される脂質変化について，より頑健な結論に達するためには，大規模疫学研究が必要である[68]。UC 患者は，炎症性サイトカインの血中濃度が高く，その結果，リポ蛋白リパーゼ活性が低下する可能性があり，中性脂肪増加及び高比重リポ蛋白減少という特徴的なリポ蛋白プロファイルに至る[65, 66, 68]。ブラジルの 15 歳超の UC 患者 254 人を対象とした後ろ向きコホート研究では，コホートの 12.3%で脂質異常症が報告された[69]。

ウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，総コレステロール，LDL-C 及び HDL-C を測定し，脂質に対するウパダシチニブの影響を評価した。ウパダシチニブの臨床試験では中性脂肪も測定したが，臨床検査前に絶食を必須としなかったことから，直近の食事による影響を受けている可能性があった。関節リウマチ，関節症性乾癬及びアトピー性皮膚炎を対象とした臨床開発プログラムでは，ウパダシチニブの投与により用量依存的な脂質増加が認められたが，JAK 阻害薬による脂質パラメータの増加が心血管イベントの罹患率及び死亡率に与える影響については，現時点では明らかではない。

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分類では，LDL-C（単位：mmol/L）が 3.36 未満（適正値及びほぼ適正値），3.36 以上 4.14 未満（高値境界）及び 4.14 以上（高値及び非常に高値）であり，HDL-C（単位：mmol/L）が 1.03 未満（低値）及び 1.55 以上（高値）である。

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，投与 8 週時の脂質パラメータのベースラインからの平均変化量（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，総コレステロールが 0.950 mmol/L 及び 0.076 mmol/L，HDL-C が 0.435 mmol/L 及び 0.025 mmol/L，LDL-C が 0.524 mmol/L 及び 0.070 mmol/L であった（ISS Table 2.5 1.1.1）。総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移を ISS Figure 2.5 1.3.1 に示す。

総コレステロール/HDL-C 比又は LDL-C/HDL-C 比は，全般的なアテローム形成の可能性の評価によく用いられる。投与 8 週時の脂質比のベースラインからの平均変化量（45 mg 併合群及び

プラセボ併合群の順で記載）は，総コレステロール/HDL-C 比が–0.207 及び–0.006，LDL-C/HDL-C 比が–0.104 及び 0.018 であった（ISS Table 2.5　1.1.1）。

PC IND 集団での特定の臨床検査値のベースラインからベースライン後（最大値又は最小値）へのシフト表を ISS Table 2.5　1.1.2 に示す。全米コレステロール教育プログラム成人治療第 3 委員会の脂質カテゴリーを用いて，脂質のシフト解析を実施した。総コレステロールでは，ベースラインの 5.17 mmol/L 未満（望ましい値）から 6.21 mmol/L 以上（高値）に変化した被験者の割合は，45 mg 併合群で 9.5%（68/719 例），プラセボ併合群で 1.6%（6/378 例）であった。HDL-C では，いずれの併合群でも被験者の多くがベースラインの 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）から 8 週間の投与期間を通して変化しなかった（45 mg 併合群 76.8%［552/719 例］，プラセボ併合群 70.1%［265/378 例］）。HDL-C がベースラインの 1.03 mmol/L 未満（低値）から 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）に変化した被験者の割合は，45 mg 併合群で 11.8%（85/719 例），プラセボ併合群で 5.3%（20/378 例）であった。LDL-C では，ベースラインの 3.36 mmol/L 未満（適正値及びほぼ適正値）から 4.14 mmol/L 以上（高値及び非常に高値）に変化した被験者の割合は，45 mg 併合群で 5.7%（41/719 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。

<u>日本人部分集団</u>

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時の脂質パラメータのベースラインからの平均変化量（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，総コレステロールが 1.203 mmol/L 及び 0.048 mmol/L，HDL-C が 0.554 mmol/L 及び 0.033 mmol/L，LDL-C が 0.647 mmol/L 及び 0.022 mmol/L であった（J-ISS Table 2.5　1.1.1 J）。

投与 8 週時の脂質比のベースラインからの平均変化量（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，総コレステロール/HDL-C 比が–0.080 及び 0.012，LDL-C/HDL-C 比が–0.006 及び 0.023 であった（ISS Table 2.5　1.1.1 J）。

PC IND 集団の日本人部分集団での特定の臨床検査値のベースラインからベースライン後（最大値又は最小値）へのシフト表を J-ISS Table 2.5　1.1.2 J に示す。総コレステロールがベースラインの 5.17 mmol/L 未満（望ましい値）から 6.21 mmol/L 以上（高値）に変化した被験者の割合は，45 mg 併合群で 11.1%（13/117 例），プラセボ併合群で 1.8%（1/56 例）であった。HDL-C は，いずれの併合群でも被験者の多くがベースラインの 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）から 8 週間の投与期間を通して変化しなかった（45 mg 併合群 85.5%［100/117 例］，プラセボ併合群 75.0%［42/56 例］）。HDL-C がベースラインの 1.03 mmol/L 未満（低値）から 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）に変化した被験者の割合は，45 mg 併合群で 6.8%（8/117 例），プラセボ併合群で 3.6%（2/56 例）であった。LDL-C がベースラインの 3.36 mmol/L 未満（適正値及びほぼ適正値）から 4.14 mmol/L 以上（高値及び非常に高値）に変化した被験者の割合は，45 mg 併合群で 12.0%（14/117 例）であり，プラセボ併合群では該当する被験者がいなかった。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C のベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時でそれぞれ 0.737 mmol/L，0.323 mmol/L 及び 0.427 mmol/L，投与 16 週時でそれぞれ 0.847 mmol/L，0.346 mmol/L 及び 0.526 mmol/L であった（ISS Table 2.5　2.1.1 及び Figure 2.5　2.3.1）。

45 mg 併合群の総コレステロール/HDL-C 比及び LDL-C/HDL-C 比のベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時でそれぞれ–0.217 及び–0.106，投与 16 週時でそれぞれ–0.184 及び–0.072 であった（ISS Table 2.5　2.1.1）。

日本人部分集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C のベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時でそれぞれ 1.114 mmol/L，0.477 mmol/L 及び 0.595 mmol/L，投与 16 週時でそれぞれ 0.975 mmol/L，0.443 mmol/L 及び 0.515 mmol/L であった（J-ISS Table 2.5　2.1.1_J）。

45 mg 併合群の総コレステロール/HDL-C 比及び LDL-C/HDL-C 比のベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時でそれぞれ–0.230 及び–0.170，投与 16 週時でそれぞれ–0.194 及び–0.120 であった（J-ISS Table 2.5　2.1.1_J）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の脂質パラメータのベースラインからの平均変化量（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，総コレステロールが 0.874 mmol/L，1.185 mmol/L 及び 0.148 mmol/L，HDL-C が 0.210 mmol/L，0.335 mmol/L 及び-0.018 mmol/L，LDL-C が 0.652 mmol/L，0.829 mmol/L 及び 0.158 mmol/L であった（ISS Table 2.5　3.1.1）。HDL-C，LDL-C 及び総コレステロールのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移をそれぞれ図 2.7.4-11，図 2.7.4-12 及び ISS Figure 2.5　3.3.1 に示す。

投与 52 週時の脂質比のベースラインからの平均変化量（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，総コレステロール/HDL-C 比が 0.152，0.167 及び 0.170，LDL-C/HDL-C 比が 0.158，0.205 及び 0.156 であった（ISS Table 2.5__3.1.1）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C の平均値の増加について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた（ISS Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5　3.3.1）。

RESP MAIN 集団の特定の臨床検査値のベースラインからベースライン後（最大値又は最小値）へのシフト表を ISS Table 2.5　3.1.2 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，総コレステロールがベースラインの 5.17 mmol/L 未満（望ましい値）から 6.21 mmol/L 以上（高値）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 12.0%（30/250 例），30 mg 併合群で 15.9%（40/251 例），プラセボ併合群で 2.4%（6/245 例）であった。HDL-C は，いずれの併合群でも被験者の多くがベースラインの 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）から 52 週間の投与期間を通して変化しなかった（15 mg 併合群 80.4%［201/250 例］，30 mg 併合群 76.9%［193/251 例］，プラセボ併合群 73.1%［179/245 例］）。HDL-C がベースラインの 1.03 mmol/L 未満（低値）から 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 8.0%（20/250 例），30 mg 併合群で 14.3%（36/251 例），プラセボ併合群で 6.5%（16/245 例）であった。LDL-C がベースラインの 3.36 mmol/L 未満（適正値及びほぼ適正値）から 4.14 mmol/L 以上（高値及び非常に高値）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 8.8%（22/250 例），30 mg 併合群で 14.7%（37/251 例），プラセボ併合群で 2.4%（6/245 例）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C のベースラインからベースライン後の最大値へのシフトについて，Cohort 1 と同様の傾向が認められた（ISS Table 2.5__3.1.2）。

<u>日本人部分集団</u>

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の脂質パラメータのベースラインからの平均変化量（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，総コレステロールが 1.155 mmol/L，1.310 mmol/L 及び 0.235 mmol/L，HDL-C が 0.304 mmol/L，0.616 mmol/L 及び–0.006 mmol/L，LDL-C が 0.716 mmol/L，0.679 mmol/L 及び 0.181 mmol/L であった（J-ISS Table 2.5　3.1.1_J）。

投与 52 週時の脂質比のベースラインからの平均変化量（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，総コレステロール/HDL-C 比が 0.190，–0.161 及び 0.056，LDL-C/HDL-C 比が 0.130，–0.109 及び 0.029 であった（J-ISS Table 2.5__3.1.1_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時の脂質パラメータのベースラインからの平均変化量（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，総コレステロールが 1.164 mmol/L 及び 1.387 mmol/L，HDL-C が 0.299 mmol/L 及び 0.617 mmol/L，LDL-C が 0.713 mmol/L 及び 0.759 mmol/L であった（J-ISS Table 2.5__3.1.1_J）。

投与 52 週時の脂質比のベースラインからの平均変化量（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，総コレステロール/HDL-C 比が 0.203 及び–0.139，LDL-C/HDL-C 比が 0.134 及び-0.083 であった（J-ISS Table 2.5__3.1.1_J）。

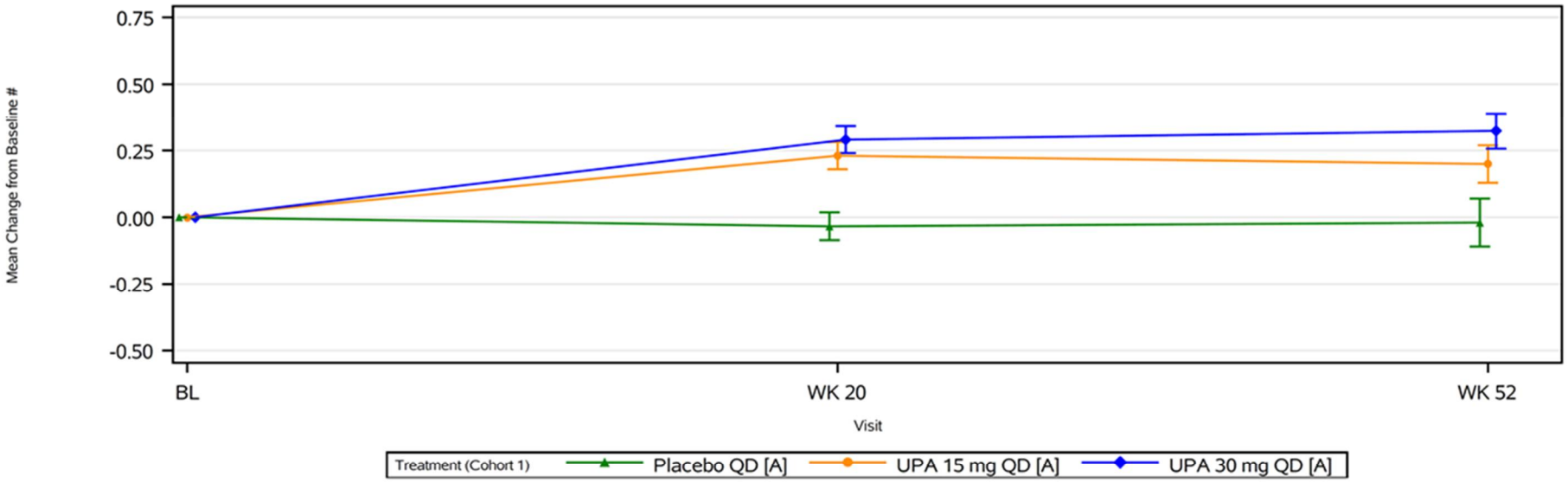
RESP MAIN 集団の日本人部分集団の特定の臨床検査値のベースラインからベースライン後（最大値又は最小値）へのシフト表を J-ISS Table 2.5　3.1.2_J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，総コレステロールがベースラインの 5.17 mmol/L 未満（望ましい値）から 6.21 mmol/L 以上（高値）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 13.3%（6/45 例），30 mg 併合群で 20.0%（9/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例）であった。HDL-C は，いずれの併合群でも被験者の多くがベースラインの 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）から 52 週間の投与期間を通して変化しなかった（15 mg 併合群 91.1%［41/45 例］，30 mg 併合群 88.9%［40/45 例］，プラセボ併合群 75.6%［31/41 例］）。HDL-C がベースラインの 1.03 mmol/L 未満（低値）から 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 8.9%（4/45 例），30 mg 併合群で 8.9%（4/45 例），プラセボ併合群で 7.3%（3/41 例）であった。LDL-C がベースラインの 3.36 mmol/L 未満（適正値及びほぼ適正値）から 4.14 mmol/L 以上（高値及び非常に高値）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 11.1%（5/45 例），30 mg 併合群で 15.6%（7/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，総コレステロールがベースラインの 5.17 mmol/L 未満（望ましい値）から 6.21 mmol/L 以上（高値）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 15.2%（7/46 例），30 mg 併合群で 24.1%（13/54 例）であった（J-ISS Table 2.5__3.1.2_J）。HDL-C は，いずれの併合群でも被験者の多くがベースラインの 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）から 52 週間の投与期間を通して変化しなかった（15 mg 併合群 91.3%［42/46 例］，30 mg 併合群 87.0%［47/54 例］）。HDL-C がベースラインの 1.03 mmol/L 未満（低値）から 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 8.7%（4/46 例），30 mg 併合群で 7.4%（4/54 例）であった。LDL-C がベースラインの 3.36 mmol/L 未満（適正値及びほぼ適正値）から 4.14 mmol/L 以上（高値及び非常に高値）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 10.9%（5/46 例），30 mg 併合群で 16.7%（9/54 例）であった。

図 2.7.4-11.　HDL-C のベースラインからの平均変化量の推移（RESP MAIN 集団，Cohort 1）

Variable (unit): HDL Cholesterol (mmol/L)



Number of Subjects at Each Visit

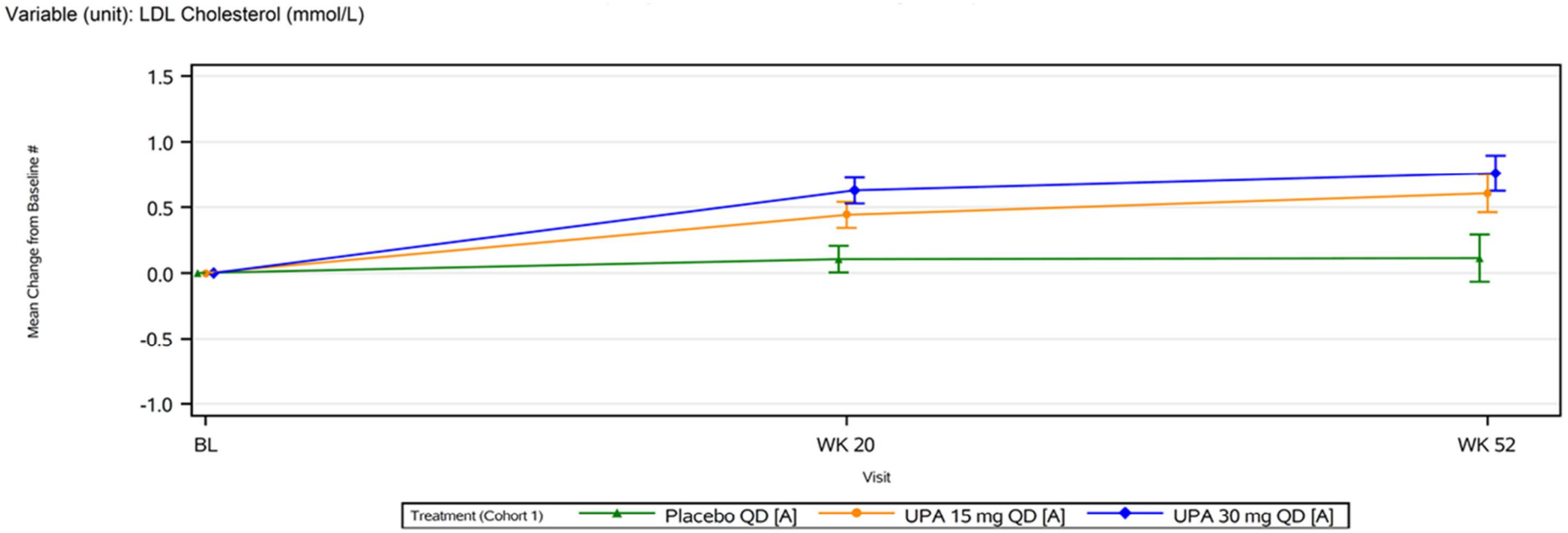
Placebo QD [A]	214	214	75
UPA 15 mg QD [A]	230	229	122
UPA 30 mg QD [A]	236	234	137

Note: Baseline mean includes subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
BL = Baseline; WK= Week.
# LS mean is based on ANCOVA model with treatment as a main factor, and baseline and study/substudy number as covariates. Error bars are based on the standard error of the mean.
[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.

LS = least square; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Cross reference：ISS Figure 2.5　3.3.1

図 2.7.4-12.　LDL-C のベースラインからの平均変化量の推移（RESP MAIN 集団，Cohort 1）



Number of Subjects at Each Visit

Placebo QD [A]	212	212	75
UPA 15 mg QD [A]	227	226	118
UPA 30 mg QD [A]	230	226	134

Note: Baseline mean includes subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
BL = Baseline; WK= Week.
# LS mean is based on ANCOVA model with treatment as a main factor, and baseline and study/substudy number as covariates. Error bars are based on the standard error of the mean.
[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.

LS = least square; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Cross reference：ISS Figure 2.5　3.3.1

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT[subj]集団では，45 mg/15 mg 併合群，45 mg/30 mg 併合群及び 45 mg/プラセボ併合群で総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C の平均値の増加が認められ，その増加量は 45 mg/15 mg 併合群と 45 mg/30 mg 併合群で同様であった（ISS Table 2.5　4.1.1 及び Figure 2.5　4.3.2）。総コレステロール/HDL-C 比及び LDL-C/HDL-C 比の平均値は，投与 60 週時までは 45 mg/15 mg 併合群と 45 mg/30 mg 併合群で同様であった。投与 108 週時以降の被験者数が少ないため，結果の解釈には限界がある。

日本人部分集団

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，投与 60 週時の脂質パラメータのベースラインからの平均変化量（45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の順で記載）は，総コレステロールが 1.246 mmol/L 及び 1.393 mmol/L，HDL-C が 0.333 mmol/L 及び 0.591 mmol/L，LDL-C が 0.772 mmol/L 及び 0.756 mmol/L であった（J-ISS Table 2.5　4.1.1 J）。投与 60 週時の脂質比のベースラインからの平均変化量（45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の順で記載）は，総コレステロール/HDL-C 比が 0.191 及び–0.137，LDL-C/HDL-C 比が 0.136 及び–0.082 であった。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の脂質パラメータのベースラインからの平均変化量（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，総コレステロールが 0.866 mmol/L，1.191 mmol/L 及び 0.144 mmol/L，HDL-C が 0.236 mmol/L，0.340 mmol/L 及び 0.000 mmol/L，LDL-C が 0.638 mmol/L，0.799 mmol/L 及び 0.134 mmol/L であった（ISS update Table 2.5　3.1.1）。HDL-C，LDL-C 及び総コレステロールのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の推移（更新）をそれぞれ図 2.7.4-13，図 2.7.4-14 及び ISS update Figure 2.5　3.3.1 に示す。

投与 52 週時の脂質比のベースラインからの平均変化量（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，総コレステロール/HDL-C 比が 0.083，0.140 及び 0.124，LDL-C/HDL-C 比が 0.122，0.168 及び 0.115 であった（ISS update Table 2.5__3.1.1）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C の平均値の増加について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた（ISS update Table 2.5__3.1.1 及び Figure 2.5__3.3.1）。

RESP MAIN 集団の特定の臨床検査値のベースラインからベースライン後（最大値又は最小値）へのシフト表（更新）を ISS update Table 2.5　3.1.2 に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，総コレステロールがベースラインの 5.17 mmol/L 未満（望ましい値）から 6.21 mmol/L 以上（高値）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 12.8%（32/250 例），30 mg 併合群で 17.9%（45/251 例），プラセボ併合群で 2.4%（6/245 例）であった。HDL-C は，いずれの併合群でも被験者の多くがベースラインの 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）から 52 週間の投与期間を通して変化しなかった（15 mg 併合群 80.8%［202/250 例］，30 mg 併合群 76.9%［193/251 例］，プラセボ併合群 73.1%［179/245 例］）。HDL-C がベースラインの 1.03 mmol/L 未満（低値）から 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 8.4%（21/250 例），30 mg 併合群で 14.7%（37/251 例），プラセボ併合群で 6.5%（16/245 例）であった。LDL-C がベースラインの 3.36 mmol/L 未満（適正値及びほぼ適正値）から 4.14 mmol/L 以上（高値及び非常に高値）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 10.0%（25/250 例），30 mg 併合群で 15.1%（38/251 例），プラセボ併合群で 2.9%（7/245 例）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C のベースラインからベースライン後の最大値へのシフトについて，Cohort 1 と同様の傾向が認められた（ISS update Table 2.5__3.1.2）。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の脂質パラメータのベースラインからの平均変化量（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，総コレステロールが 1.065 mmol/L，1.325 mmol/L 及び 0.305 mmol/L，HDL-C が 0.334 mmol/L，0.558 mmol/L 及び 0.012 mmol/L，LDL-C が 0.650 mmol/L，0.755 mmol/L 及び 0.211 mmol/L であった（J-ISS update Table 2.5__3.1.1_J）。

投与 52 週時の脂質比のベースラインからの平均変化量（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，総コレステロール/HDL-C 比が 0.094，–0.117 及び 0.146，LDL-C/HDL-C 比が 0.076，–0.034 及び 0.089 であった（J-ISS update Table 2.5__3.1.1_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時の脂質パラメータのベースラインからの平均変化量（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，総コレステロールが 1.070 mmol/L 及び 1.387 mmol/L，HDL-C が 0.331 mmol/L 及び 0.581 mmol/L，LDL-C が 0.645 mmol/L 及び 0.791 mmol/L であった（J-ISS update Table 2.5__3.1.1_J）。

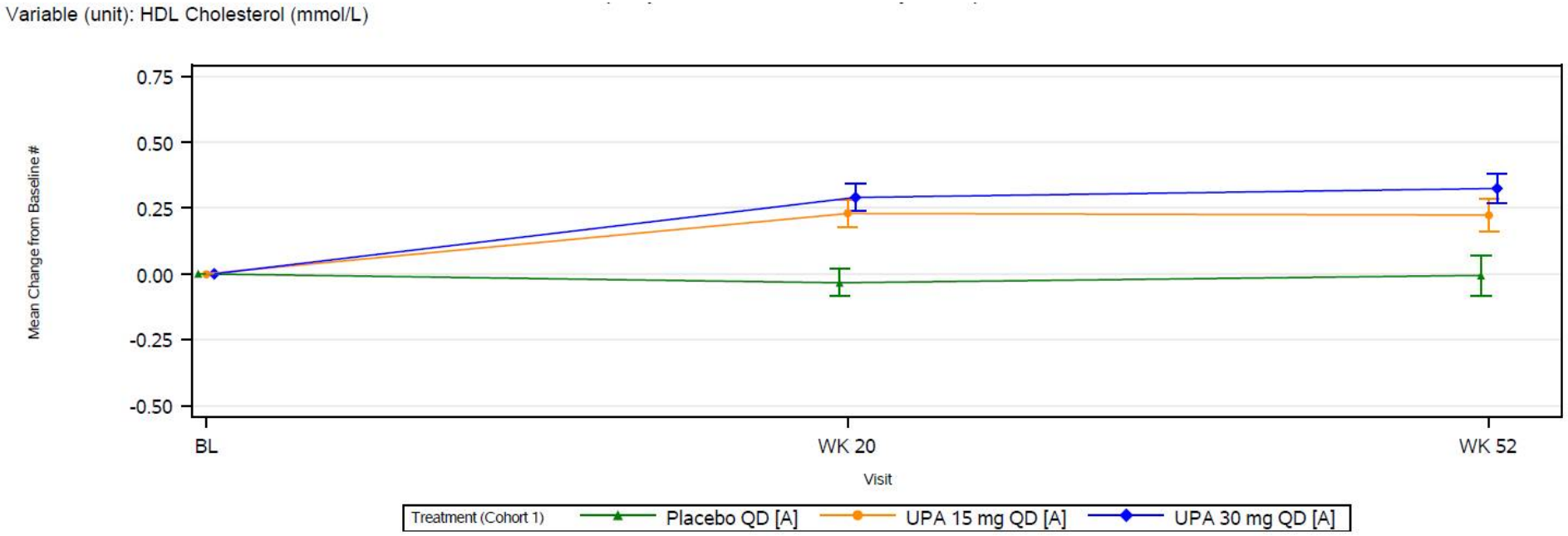
投与 52 週時の脂質比のベースラインからの平均変化量（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，総コレステロール/HDL-C 比が 0.100 及び–0.113，LDL-C/HDL-C 比が 0.074 及び-0.033 であった（J-ISS update Table 2.5 update __3.1.1_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の特定の臨床検査値のベースラインからベースライン後（最大値又は最小値）へのシフト表（更新）を J-ISS update Table 2.5__3.1.2_J に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，総コレステロールがベースラインの 5.17 mmol/L 未満（望ましい値）から 6.21 mmol/L 以上（高値）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 15.6%（7/45 例），30 mg 併合群で 26.7%（12/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例）であった。HDL-C は，いずれの併合群でも被験者の多くがベースラインの 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）から 52 週間の投与期間を通して変化しなかった（15 mg 併合群 91.1%［41/45 例］，30 mg 併合群 88.9%［40/45 例］，プラセボ併合群 75.6%［31/41 例］）。HDL-C がベースラインの 1.03 mmol/L 未満（低値）から 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 8.9%（4/45 例），30 mg 併合群で 8.9%（4/45 例），プラセボ併合群で 7.3%（3/41 例）であった。LDL-C がベースラインの 3.36 mmol/L 未満（適正値及びほぼ適正値）から 4.14 mmol/L 以上（高値及び非常に高値）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 13.3%（6/45 例），30 mg 併合群で 15.6%（7/45 例），プラセボ併合群で 4.9%（2/41 例）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，総コレステロールがベースラインの 5.17 mmol/L 未満（望ましい値）から 6.21 mmol/L 以上（高値）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 19.6%（9/46 例），30 mg 併合群で 31.5%（17/54 例）であった（J-ISS update Table 2.5__3.1.2_J）。HDL-C は，いずれの併合群でも被験者の多くがベースラインの 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）から 52 週間の投与期間を通して変化しなかった（15 mg 併合群 91.3%［42/46 例］，30 mg 併合群 87.0%［47/54 例］）。HDL-C がベースラインの 1.03 mmol/L 未満（低値）から 1.03 mmol/L 以上（低値を超える）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 8.7%（4/46 例），30 mg 併合群で 7.4%（4/54 例）であった。LDL-C がベースラインの 3.36 mmol/L 未満（適正値及びほぼ適正値）から 4.14 mmol/L 以上（高値及び非常に高値）に変化した被験者の割合は，15 mg 併合群で 19.6%（9/46 例），30 mg 併合群で 18.5%（10/54 例）であった。

図 2.7.4-13. HDL-C のベースラインからの平均変化量の推移（RESP MAIN 集団，Cohort 1，更新）



Number of Subjects at Each Visit

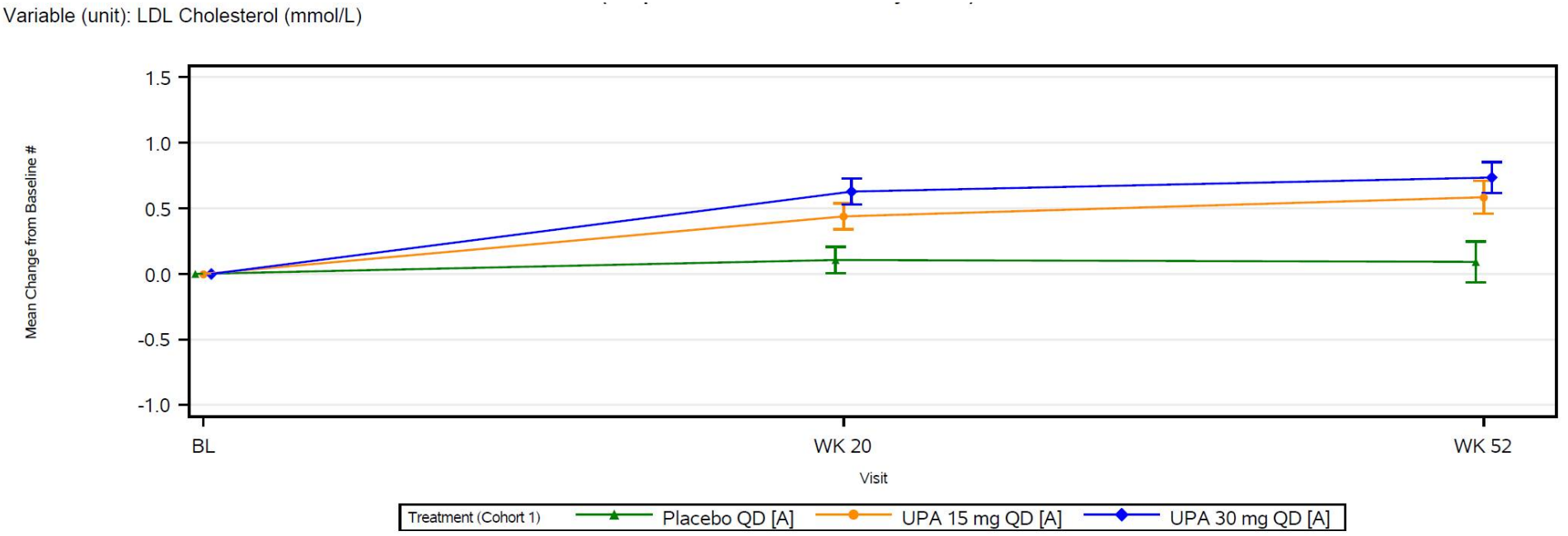
Placebo QD [A]	215	214	102
UPA 15 mg QD [A]	231	230	172
UPA 30 mg QD [A]	236	234	199

Note: Baseline mean includes subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
BL = Baseline; WK= Week.
# LS mean is based on ANCOVA model with treatment as a main factor, and baseline and study/substudy number as covariates. Error bars are based on the standard error of the mean.
[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.

LS = least square; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Cross reference：ISS update Figure 2.5　3.3.1

図 2.7.4-14. LDL-C のベースラインからの平均変化量の推移（RESP MAIN 集団，Cohort 1，更新）



Number of Subjects at Each Visit

Placebo QD [A]	213	212	102
UPA 15 mg QD [A]	228	227	168
UPA 30 mg QD [A]	233	226	193

Note: Baseline mean includes subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
BL = Baseline; WK= Week.
# LS mean is based on ANCOVA model with treatment as a main factor, and baseline and study/substudy number as covariates. Error bars are based on the standard error of the mean.
[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.

LS = least square; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Cross reference：ISS update Figure 2.5__3.3.1

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団では，45 mg/15 mg 併合群，45 mg/30 mg 併合群及び 45 mg/プラセボ併合群で総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C の平均値の増加が認められ，その増加量は 45 mg/15 mg 併合群と 45 mg/30 mg 併合群で同様であった（ISS update Table 2.5　4.1.1 及び Figure 2.5　4.3.2）。総コレステロール/HDL-C 比及び LDL-C/HDL-C 比の平均値は，投与 108 週時までは 45 mg/15 mg 併合群と 45 mg/30 mg 併合群で同様であった。投与 156 週時以降の被験者数が少ないため，結果の解釈には限界がある。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，投与 60 週時の脂質パラメータのベースラインからの平均変化量（45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の順で記載）は，総コレステロールが 1.131 mmol/L 及び 1.391 mmol/L，HDL-C が 0.353 mmol/L 及び 0.564 mmol/L，LDL-C が 0.688 mmol/L 及び 0.792 mmol/L であった（J-ISS update Table 2.5　4.1.1 J）。投与 60 週時の脂質比のベースラインからの平均変化量（45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の順で記載）は，総コレステロール/HDL-C 比が 0.096 及び–0.109，LDL-C/HDL-C 比が 0.079 及び–0.029 であった。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 血圧

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載，以下同順）は 1.7%（12/718 例）及び 1.9%（7/376 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 3.1%（22/718 例）及び 1.9%（7/376 例）であった（ISS Table 2.6　1.2）。高血圧（PT）の有害事象の発現割合は，45 mg 併合群で 1.0%（7/719 例），プラセボ併合群で 0.8%（3/378 例）であった（表 2.7.4.7-15）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載，以下同順）は 1.7%（2/117 例）及び 1.8%（1/56 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 1.7%（2/117 例）及び 0%であった（J-ISS

Table 2.6　1.2 J）。高血圧（PT）の有害事象の発現割合は，45 mg 併合群で 0.9%（1/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-17）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 2.4%（3/127 例），臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 6.3%（8/127 例）であった（ISS Table 2.6　2.2）。

日本人部分集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者はおらず，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 14.3%（2/14 例）であった（J-ISS Table 2.6　2.2 J）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載，以下同順）は 3.6%（9/250 例），5.6%（14/251 例）及び 2.9%（7/244 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 3.6%（9/250 例），7.2%（18/251 例）及び 5.3%（13/244 例）であった（ISS Table 2.6　3.2）。高血圧（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.8 件/100 人年，30 mg 併合群で 4.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 1.6 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-23）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 5.3%（15/285 例）及び 6.5%（19/291 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は，6.0%（17/285 例）及び 7.2%（21/291 例）であった（ISS Table 2.6__3.2）。高血圧（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.6 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-23）。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載，以下同順）は 0%，4.4%（2/45 例）及び 2.4%（1/41 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 6.7%（3/45 例），13.3%（6/45 例）及び 7.3%（3/41 例）であった（J-ISS Table 2.6　3.2_J）。高血圧（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，30 mg 併合群で 5.4 件/100 人年であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-26）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 2.2%（1/46 例）及び 3.7%（2/54 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 10.9%（5/46 例）及び 11.1%（6/54 例）であった（J-ISS Table 2.6__3.2_J）。高血圧（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，30 mg 併合群で 5.1 件/100 人年であり，15 mg 併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-26）。

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合（45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 6.5%（20/306 例）及び 7.8%（24/307 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 8.2%（25/306 例）及び 12.4%（38/307 例）であった（ISS Table 2.6　4.2）。

高血圧（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 3.2 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 4.5 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-27）。45 mg/プラセボ併合群の 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 3）は，投与 112 日目に投与中止に至った高血圧を発現した（表 2.7.4.7-45 及び ISS Table 2.4　4.7.2）。当該被験者は，高血圧の発現時に維持療法期のプラセボを投与中であった。

日本人部分集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合（45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 2.0%（1/49 例）及び 5.6%（3/54 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥ 100 mmHg かつベー

スラインから≥10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 14.3%（7/49 例）及び 16.7%（9/54 例）であった（J-ISS Table 2.6　4.2_J）。

高血圧（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 6.7 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-29）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（表 2.7.4.7-44 及び表 2.7.4.7-46）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥160 mmHg かつベースラインから≥20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載，以下同順）は 3.6%（9/250 例），6.4%（16/251 例）及び 2.9%（7/244 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥100 mmHg かつベースラインから≥10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 3.6%（9/250 例），7.6%（19/251 例）及び 5.3%（13/244 例）であった（ISS update Table 2.6　3.2）。高血圧（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.2/100 人年，プラセボ併合群で 1.5 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-96）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥160 mmHg かつベースラインから≥20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 6.0%（17/285 例）及び 7.9%（23/291 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥100 mmHg かつベースラインから≥10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は，6.7%（19/285 例）及び 8.2%（24/291 例）であった（ISS update Table 2.6__3.2）。高血圧（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.7 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.8 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-96）。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥160 mmHg かつベースラインから≥20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載，以下同順）は 0%，4.4%（2/45 例）及び 2.4%（1/41 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥100 mmHg かつベースラインから≥10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 6.7%（3/45 例），15.6%（7/45 例）及び 7.3%（3/41 例）であった（J-ISS update Table 2.6　3.2_J）。高血圧（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，30 mg 併合群で 5.0 件/100 人年であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-99）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥160 mmHg かつベースラインから≥20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の

割合（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 4.3%（2/46 例）及び 5.6%（3/54 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 10.9%（5/46 例）及び 13.0%（7/54 例）であった（J-ISS update Table 2.6__3.2_J）。高血圧（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，30 mg 併合群で 3.6 件/100 人年であり，15 mg 併合群では認められなかった（表 2.7.4.7-99）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合（45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 7.2%（22/306 例）及び 9.4%（29/307 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 9.5%（29/306 例）及び 13.7%（42/307 例）であった（ISS update Table 2.6　4.2）。

高血圧（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 3.1 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 3.7 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-100）。重篤な事象はいずれの併合群でも認められなかった（表 2.7.4-60）。投与中止に至った事象は 45 mg/プラセボ併合群の 1 例に認められた（表 2.7.4.7-113）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した投与中止に至った事象はなかった。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，臨床的な意義があると判断した収縮期血圧高値（≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合（45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 4.1%（2/49 例）及び 7.4%（4/54 例）であり，臨床的な意義があると判断した拡張期血圧高値（≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇）の基準に該当した被験者の割合は 14.3%（7/49 例）及び 18.5%（10/54 例）であった（J-ISS update Table 2.6　4.2_J）。

高血圧（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 1.8 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 5.0 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-102）。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（表 2.7.4.7-112 及び表 2.7.4.7-114）。

2.7.4.4.2 体重

導入療法プラセボ対照併合解析

全体集団

PC IND 集団では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載，以下同順）は 8.8%（63/718 例）及び 3.5%（13/376 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 2.1%（15/718 例）及び 6.1%（23/376 例）であった（ISS Table 2.6 1.2）。

日本人部分集団

PC IND 集団の日本人部分集団では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載，以下同順）は 5.1%（6/117 例）及び 1.8%（1/56 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 0%及び 8.9%（5/56 例）であった（J-ISS Table 2.6 1.2 J）。

導入療法延長投与併合解析

全体集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合は 17.3%（22/127 例），臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 7.1%（9/127 例）であった（ISS Table 2.6 2.2）。

日本人部分集団

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）及び体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者はいなかった（J-ISS Table 2.6 2.2 J）。

改善例維持療法併合解析

全体集団

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載，以下同順）は 43.2%（108/250 例），48.2%（121/251 例）及び 31.1%（76/244 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 3.2%（8/250 例），6.0%（15/251 例）及び 5.7%（14/244 例）であった（ISS Table 2.6 3.2）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 54.4%（155/285 例）及び 50.9%（148/291 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 7.4%（21/285 例）及び 6.5%（19/291 例）であった（ISS Table 2.6__3.2）。

日本人部分集団

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載，以下同順）は 48.9%（22/45 例），51.1%（23/45 例）及び 31.7%（13/41 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 2.2%（1/45 例），2.2%（1/45 例）及び 2.4%（1/41 例）であった（J-ISS Table 2.6　3.2_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 60.9%（28/46 例）及び 50.0%（27/54 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 2.2%（1/46 例）及び 3.7%（2/54 例）であった（J-ISS Table 2.6__3.2_J）。

全ウパダシチニブ併合解析

全体集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 55.2%（169/306 例）及び 54.1%（166/307 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 9.5%（29/306 例）及び 8.1%（25/307 例）であった（ISS Table 2.6　4.2）。

体重増加（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.4 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 1.1 件/100 人年であり，体重減少（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-27）。体重増加（PT）及び体重減少（PT）のいずれでも，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（表 2.7.4-59 及び表 2.7.4.7-45）。

日本人部分集団

ALL TRT$_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合

群の順で記載，以下同順）は 63.3%（31/49 例）及び 51.9%（28/54 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 2.0%（1/49 例）及び 3.7%（2/54 例）であった（J-ISS Table 2.6　4.2_J）。

体重増加（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 1.2 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 1.3 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-29）。体重減少（PT）の有害事象は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群では認められず，プラセボ併合群で 1 件のみ認められた。体重増加（PT）及び体重減少（PT）のいずれでも，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（表 2.7.4.7-44 及び表 2.7.4.7-46）。

改善例維持療法併合解析（更新）

全体集団（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載，以下同順）は 45.6%（114/250 例），49.0%（123/251 例）及び 31.6%（77/244 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 4.0%（10/250 例），6.8%（17/251 例）及び 5.7%（14/244 例）であった（ISS update Table 2.6　3.2）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 60.0%（171/285 例）及び 55.3%（161/291 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 8.8%（25/285 例）及び 8.6%（25/291 例）であった（ISS update Table 2.6__3.2）。

日本人部分集団（更新）

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載，以下同順）は 48.9%（22/45 例），48.9%（22/45 例）及び 34.1%（14/41 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 4.4%（2/45 例），2.2%（1/45 例）及び 2.4%（1/41 例）であった（J-ISS update Table 2.6　3.2_J）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 60.9%（28/46 例）及び 53.7%（29/54 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 4.3%（2/46 例）及び 7.4%（4/54 例）であった（J-ISS update Table 2.6__3.2_J）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

全体集団（更新）

ALL TRT[subj]集団では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 60.8%（186/306 例）及び 58.0%（178/307 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 11.1%（34/306 例）及び 10.7%（33/307 例）であった（ISS update Table 2.6　4.2）。

体重増加（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.3 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.8 件/100 人年であり，体重減少（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 0.3 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-100）。体重増加（PT）及び体重減少（PT）のいずれでも，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（表 2.7.4-60 及び表 2.7.4.7-113）。

日本人部分集団（更新）

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合（45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の順で記載，以下同順）は 63.3%（31/49 例）及び 55.6%（30/54 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は 6.1%（3/49 例）及び 7.4%（4/54 例）であった（J-ISS update Table 2.6　4.2_J）。

体重増加（PT）の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.9 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 1.0 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-102）。体重減少（PT）の有害事象は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群では認められず，プラセボ併合群で 1 件のみ認められた。体重増加（PT）及び体重減少（PT）のいずれでも，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（表 2.7.4.7-112 及び表 2.7.4.7-114）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

有害事象の概要，特に注目すべき有害事象の概要及び全有害事象について，内因性要因（性別，年齢，人種，地域，BMI 及びスクリーニング時の eGFR）を因子とした部分集団解析を実施した。

PC IND 集団では有害事象の発現割合を，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団では 100 人年あたりの発現件数及び/又は 100 人年あたりの発現被験者数を示した（以下，本項ではこれらをまとめて表現するときは「発現率」と表記）。ALL TRT[subj]集団では，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群を中心に検討した。

2.7.4.5.1.1 性別

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各併合群を通して，すべての有害事象の発現率は，男性と比較して女性の方が高かったが，投与中止に至った有害事象の発現率は男性と女性でおおむね同様であった（ISS Table 2.4　1.5.1.1，Table 2.4　3.5.1.1 及び Table 2.4　4.5.1.1）。重篤な有害事象及び高度の有害事象の発現率には，各解析対象集団及び各併合群を通して一貫したパターン及び傾向は認められなかった。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各併合群間を通して，ほとんどの特に注目すべき有害事象の発現率は，男性と女性でおおむね同様であった又は一貫した傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.5.2.1，Table 2.4　3.5.2.1 及び Table 2.4　4.5.2.1）。薬剤に関連する肝障害の発現率は，各解析対象集団及びウパダシチニブ併合群を通して，女性と比較して男性の方が高かった。

RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団の更新データも申請時データと同様の結果であった（ISS update Table 2.4　3.5.1.1，Table 2.4　3.5.2.1，Table 2.4　4.5.1.1 及び Table 2.4　4.5.2.1）。

2.7.4.5.1.2 年齢

65 歳以上の被験者数は，65 歳未満の被験者数と比較して少なかったため，結果の解釈には注意が必要である（表 2.7.4.7-1）。

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団の 45 mg 併合群では，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は 65 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の方が高く，高度の有害事象の発現割合は，65 歳未満と比較して 65 歳以上の方が低かった（ISS Table 2.4　1.5.1.2）。しかし，これらの有害事象の発現割合は，いずれの部分集団でもプラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が低かった。特に注目すべき有害事象では，45 mg 併合群の重篤な感染症及び帯状疱疹の発現割合は，65 歳未満と比較して 65 歳以上の方が高かった（ISS Table 2.4　1.5.2.2）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，すべての有害事象及び重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれも，65 歳未満と比較して 65 歳以上の方が多かった（ISS Table 2.4　3.5.1.2）。しかし，投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，30 mg 併合群のみで 65 歳未満と比較して 65 歳以上の方が多かった。特に注目すべき有害事象では，重篤な感染症，帯状疱疹，貧血及びリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれでも，65 歳未満と比較して 65 歳以上の方が多かった（ISS Table 2.4　3.5.2.2）。これらの特に注目すべき有害事象のう

ち，重篤な感染症及び帯状疱疹の 100 人年あたりの発現被験者数は，65 歳以上では 15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群の方が多かった。残りの特に注目すべき有害事象では，結論づけるには発現件数が少なすぎる，100 人年あたりの発現被験者数が非高齢者集団と比較して高齢者集団の方がおおむね多くない，又は一貫したパターンが認められない，であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な有害事象，高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群の 65 歳以上，並びに 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の 65 歳未満と比較して，30 mg 併合群の 65 歳以上の方が多かった（ISS Table 2.4__3.5.1.2）。特に注目すべき有害事象では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれも，65 歳未満と比較して 65 歳以上の方が多かった（ISS Table 2.4__3.5.2.2）。残りの特に注目すべき有害事象は，結論づけるには発現件数が少なすぎる，100 人年あたりの発現被験者数が非高齢者集団と比較して高齢者集団の方がおおむね多くない，又は一貫したパターンが認められない，であった。

全ウパダシチニブ併合解析

ALL TRT[subj]集団では，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群の 65 歳以上，並びに 45 mg/30 mg 併合群及び 45 mg/15 mg 併合群の 65 歳未満と比較して，45 mg/30 mg 併合群の 65 歳以上の方が多かった（ISS Table 2.4　4.5.1.2）。特に注目すべき有害事象では，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群において 65 歳以上と 65 歳未満で上述の RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 と同様のパターンが認められた（ISS Table 2.4　4.5.2.2）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，すべての有害事象，重篤な有害事象及び高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれも，65 歳未満と比較して 65 歳以上の方が多かった（ISS update Table 2.4　3.5.1.2）。投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，30 mg 併合群のみで 65 歳未満と比較して 65 歳以上の方が多かった。特に注目すべき有害事象では，重篤な感染症，帯状疱疹，貧血及びリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれでも，65 歳未満と比較して 65 歳以上の方が多かった（ISS update Table 2.4　3.5.2.2）。これらの特に注目すべき有害事象のうち，重篤な感染症，帯状疱疹及びリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現被験者数は，65 歳以上では 15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群の方が多かった。残りの特に注目すべき有害事象では，申請時データと同様に，結論づけるには発現件数が少なすぎる，100 人年あたりの発現被験者数が非高齢者集団と比較して高齢者集団の方がおおむね多くない，又は一貫したパターンが認められない，であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，すべての有害事象，重篤な有害事象，高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群の 65 歳以上，

並びに 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の 65 歳未満と比較して，30 mg 併合群の 65 歳以上の方が多かった（ISS update Table 2.4__3.5.1.2）。特に注目すべき有害事象では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群のいずれも，65 歳未満と比較して 65 歳以上の方が多かった（ISS update Table 2.4__3.5.2.2）。残りの特に注目すべき有害事象は，申請時データと同様に，結論づけるには発現件数が少なすぎる，100 人年あたりの発現被験者数が非高齢者集団と比較して高齢者集団の方がおおむね多くない，又は一貫したパターンが認められない，であった。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

ALL TRT[subj]集団では，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群の 65 歳以上，並びに 45 mg/30 mg 併合群及び 45 mg/15 mg 併合群の 65 歳未満と比較して，45 mg/30 mg 併合群の 65 歳以上の方が多かった（ISS update Table 2.4　4.5.1.2）。特に注目すべき有害事象では，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群において 65 歳以上と 65 歳未満で上述の RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 と同様のパターンが認められた（ISS update Table 2.4　4.5.2.2）。

以上より，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 30 mg であった高齢者集団（65 歳以上）では，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び帯状疱疹の発現率は，低い維持用量の集団及び/又は非高齢者集団と比較して高かった。しかし，結果の解釈には，高齢の被験者数が少なかったことと高齢被験者の曝露が低いことを考慮する必要がある。

2.7.4.5.1.3　人種

被験者の多くが白人であり，非白人の被験者は白人の被験者と比較して少なかったため，結果の解釈には注意が必要である（表 2.7.4.7-7）。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各併合群を通して，すべての有害事象，重篤な有害事象，高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率には，白人と非白人で一貫したパターン及び傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.5.1.3，Table 2.4　3.5.1.3 及び Table 2.4　4.5.1.3）。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各ウパダシチニブ併合群を通して，特に注目すべき有害事象のうち好中球減少症，リンパ球減少症，クレアチンホスホキナーゼ増加及び薬剤に関連する肝障害の発現率は，白人と比較して非白人の方がおおむね高かった（ISS Table 2.4　1.5.2.3，Table 2.4　3.5.2.3 及び Table 2.4　4.5.2.3）。帯状疱疹の発現率は，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団のウパダシチニブ併合群を通して，白人と比較して非白人の方が高かったが，貧血の発現率は，PC IND 集団及び ALL TRT[subj]集団のウパダシチニブ併合群を通して，非白人と比較して白人の方が高かった。

RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団の更新データも申請時データと同様の結果であった（ISS update Table 2.4　3.5.1.3，Table 2.4　3.5.2.3，Table 2.4　4.5.1.3 及び Table 2.4　4.5.2.3）。

2.7.4.5.1.4　　地域

被験者の多くが米国以外の地域から組入れられた被験者であり，米国の被験者数は米国以外の地域の被験者数と比較して少なかったため，結果の解釈には注意が必要である（ISS Table 2.4　4.5.1.4）。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各併合群を通して，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象には，米国と米国以外の地域で一貫したパターン及び傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.5.1.4，Table 2.4　3.5.1.4 及び Table 2.4　4.5.1.4）。すべての有害事象の発現率は，各解析対象集団及び各併合群を通して，米国以外の地域と比較して米国の方が高かった。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各併合群を通して，ほとんどの特に注目すべき有害事象の発現率は，米国と米国以外の地域でおおむね同様であり又は一貫した傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.5.2.4，Table 2.4　3.5.2.4 及び Table 2.4　4.5.2.4）。帯状疱疹の発現率は，各解析対象集団及びウパダシチニブ併合群を通して，米国と比較して米国以外の地域の方がおおむね高かった。好中球減少症の発現率は，PC IND 集団及び ALL TRT[subj]集団の各ウパダシチニブ併合群を通して，米国と比較して米国以外の地域の方がおおむね高かった。

RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団の更新データも申請時データと同様の結果であった（ISS update Table 2.4　3.5.1.4，Table 2.4　3.5.2.4，Table 2.4　4.5.1.4 及び Table 2.4　4.5.2.4）。

2.7.4.5.1.5　　BMI

被験者の多くがベースライン時に非肥満（BMI 30 kg/m^2 未満）であり，肥満の被験者は非肥満の被験者と比較して少なかったため，結果の解釈には注意が必要である（表 2.7.4.7-7）。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各併合群を通して，すべての有害事象，重篤な有害事象及び高度の有害事象に，一貫したパターン及び傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.5.1.6，Table 2.4　3.5.1.6 及び Table 2.4　4.5.1.6）。投与中止に至った有害事象の発現率は，各解析対象集団及び各併合群を通して，非肥満と比較して肥満の方がおおむね高かった（ISS Table 2.4__1.5.1.6）。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各併合群を通して，ほとんどの特に注目すべき有害事象の発現率は，肥満と非肥満でおおむね同様であった又は一貫した傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.5.2.6，Table 2.4　3.5.2.6 及び Table 2.4　4.5.2.6）。日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現率は，各解析対象集団及び各併合群を通して，

肥満と比較して非肥満の方が高かった。好中球減少症及びクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率も，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団の各併合群を通して，肥満と比較して非肥満の方がおおむね高かった。

RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団の更新データも申請時データと同様の結果であった（ISS update Table 2.4　3.5.1.6，Table 2.4　3.5.2.6，Table 2.4　4.5.1.6 及び Table 2.4　4.5.2.6）。

2.7.4.5.1.6　　eGFR

スクリーニング時の eGFR（単位：mL/min/1.73 m^2）が 40 以上 60 未満の被験者及び 40 未満の被験者は著しく少なかったことから，誤解釈を防ぐために，その他の部分集団との比較は行わなかった（ISS Table 2.4　4.5.1.11）。そのため，以下には，eGFR（単位：mL/min/1.73 m^2）が 60 以上 90 未満（軽度の腎機能障害）及び 90 以上（腎機能が正常）の被験者の結果を示す。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各併合群を通して，すべての有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象に，腎機能が正常な被験者と軽度の腎機能障害の被験者で，一貫したパターン及び傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.5.1.11，Table 2.4　3.5.1.11 及び Table 2.4　4.5.1.11）。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各併合群を通して，特に注目すべき有害事象の発現率は，腎機能が正常な被験者と軽度の腎機能障害の被験者でおおむね同様であった又は一貫した傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.5.2.11，Table 2.4　3.5.2.11 及び Table 2.4　4.5.2.11）。

RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団の更新データも申請時データと同様の結果であった（ISS update Table 2.4　3.5.1.11，Table 2.4　3.5.2.11，Table 2.4　4.5.1.11 及び Table 2.4　4.5.2.11）。

2.7.4.5.2　　外因性要因

有害事象の概要，特に注目すべき有害事象の概要及び全有害事象について，外因性要因（Bio-IR の状態，生物学的製剤の前治療歴，ベースラインのステロイドの使用，ベースラインの免疫調節薬の使用，ベースラインのアミノサリチル酸製剤の使用，及び導入療法の期間）を因子とした部分集団解析を実施した。

PC IND 集団では有害事象の発現割合を，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団では 100 人年あたりの発現件数及び/又は 100 人年あたりの発現被験者数を示した（以下，本項ではこれらをまとめて表現する時は「発現率」と表記）。ALL TRT[subj]集団では，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群を中心に検討した。

2.7.4.5.2.1 Bio-IR の状態

UC を対象としたウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，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（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（Non-bio-IR）を対象とした。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT$_{[subj]}$集団を通して，並びに各併合群を通して，すべての有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に，Bio-IR と Non-bio-IR で一貫したパターン及び傾向は認められなかった（ISS Table 2.4 1.5.1.5，Table 2.4 3.5.1.5 及び Table 2.4 4.5.1.5）。高度の有害事象の発現率は，RESP MAIN 集団及び ALL TRT$_{[subj]}$集団のウパダシチニブ併合群を通して，Bio-IR と比較して Non-bio-IR の方が高かったが，PC IND 集団の各併合群を通して，Bio-IR と比較して Non-bio-IR の方が低かった。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT$_{[subj]}$集団を通して，並びに各併合群を通して，ほとんどの特に注目すべき有害事象の発現率は，Bio-IR と Non-bio-IR でおおむね同様であった又は一貫した傾向は認められなかった（ISS Table 2.4 1.5.2.5，Table 2.4 3.5.2.5 及び Table 2.4 4.5.2.5）。重篤な感染症の発現率は，RESP MAIN 集団及び ALL TRT$_{[subj]}$集団の各併合群を通して，Bio-IR と比較して Non-bio-IR の方がおおむね高かった。

従って，安全性プロファイルは，Bio-IR と Non-bio-IR とではおおむね同様であった。

RESP MAIN 集団及び ALL TRT$_{[subj]}$集団の更新データも申請時データと同様の結果であった（ISS update Table 2.4 3.5.1.5，Table 2.4 3.5.2.5，Table 2.4 4.5.1.5 及び Table 2.4 4.5.2.5）。

2.7.4.5.2.2 生物学的製剤の前治療歴

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT$_{[subj]}$集団を通して，並びに各併合群を通して，すべての有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に，生物学的製剤の前治療歴が 1 回超と 1 回以下で，一貫したパターン及び傾向は認められなかった（ISS Table 2.4 1.5.1.7，Table 2.4 3.5.1.7 及び Table 2.4 4.5.1.7）。高度の有害事象の発現率は，RESP MAIN 集団及び ALL TRT$_{[subj]}$集団のウパダシチニブ併合群を通して，生物学的製剤の前治療歴が 1 回超と比較して 1 回以下の方が高かった。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT$_{[subj]}$集団を通して，並びに各併合群を通して，ほとんどの特に注目すべき有害事象の発現率は，生物学的製剤の前治療歴が 1 回超と 1 回以下でおおむね同様であった又は一貫した傾向は認められなかった（ISS Table 2.4 1.5.2.7，Table 2.4 3.5.2.7 及び Table 2.4 4.5.2.7）。好中球減少症及び貧血の発現率は，各解析対象集団及びウパダシチニブ併合群を通して，生物学的製剤の前治療歴が 1 回超と比較して 1 回以下の方がおおむね高かった。重篤な感染症及び薬剤に関連する肝障害の発現率も，RESP MAIN 集団及び ALL TRT$_{[subj]}$集団のウパダシチニブ併合群を通して，生物学的製剤の前治療歴が 1 回超と比較して 1 回以下の方が高かった。

RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団の更新データも申請時データと同様の結果であった（ISS update Table 2.4　3.5.1.7，Table 2.4　3.5.2.7，Table 2.4　4.5.1.7 及び Table 2.4　4.5.2.7）。

2.7.4.5.2.3　ステロイドの使用

UC の臨床試験では，ベースライン時にステロイドを使用していなかった被験者が多く（表 2.7.4.7-12），これ以外の部分集団（0 mg/日超 10 mg/日未満，10 mg/日以上 30 mg/日未満，30 mg/日以上）の被験者数が比較的少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各併合群を通して，すべての有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象に，ベースライン時のステロイド使用による部分集団間で，一貫したパターン及び傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.5.1.8，Table 2.4　3.5.1.8 及び Table 2.4　4.5.1.8）。

同様に，PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各併合群を通して，特に注目すべき有害事象の発現率は，ベースライン時のステロイド使用による部分集団間でおおむね同様であった又は一貫した傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.5.2.8，Table 2.4　3.5.2.8 及び Table 2.4　4.5.2.8）。

RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団の更新データも申請時データと同様の結果であった（ISS update Table 2.4　3.5.1.8，Table 2.4　3.5.2.8，Table 2.4　4.5.1.8 及び Table 2.4　4.5.2.8）。

2.7.4.5.2.4　免疫調節薬の使用

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団では，ベースライン時に免疫調節薬を使用していた被験者が非常に少なかったため，部分集団間で意味のある比較ができなかった（ISS Table 2.4　1.5.1.9，Table 2.4　3.5.1.9 及び Table 2.4　4.5.1.9）。

RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団の更新データも申請時データと同様の結果であった（ISS update Table 2.4　3.5.1.9 及び Table 2.4　4.5.1.9）。

2.7.4.5.2.5　アミノサリチル酸製剤の使用

UC の臨床試験では，被験者の多く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，アミノサリチル酸製剤を使用していなかった被験者数が少なかったため（表 2.7.4.7-12），結果の解釈には注意が必要である。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各併合群を通して，すべての有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象に，ベースライン時にアミノサリチル酸製剤を使用していた被験者と使用していなかった被験者で，一貫

したパターン及び傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.5.1.10，Table 2.4　3.5.1.10 及び Table 2.4　4.5.1.10）。

PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団を通して，並びに各併合群を通して，特に注目すべき有害事象のうち，重篤な感染症，好中球減少症及びリンパ球減少症の発現率は，ベースライン時にアミノサリチル酸製剤を使用していなかった被験者と比較して使用していた被験者の方がおおむね高かった（ISS Table 2.4　1.5.2.10，Table 2.4　3.5.2.10 及び Table 2.4　4.5.2.10）。

RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団の更新データも申請時データと同様の結果であった（ISS update Table 2.4　3.5.1.10，Table 2.4　3.5.2.10，Table 2.4　4.5.1.10 及び Table 2.4　4.5.2.10）。

2.7.4.5.2.6　導入療法の期間

RESP MAIN 集団と ALL TRT[subj]集団で，及びウパダシチニブ併合群を通して，ほとんどの特に注目すべき有害事象の発現割合は，導入療法の期間による部分集団間でおおむね同様であった又は一貫した傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　3.5.2.12 及び Table 2.4　4.5.2.12）。貧血の発現率は，導入療法の期間が 8 週間までの被験者と比較して 16 週間までの被験者の方が高かった。

RESP MAIN 集団及び ALL TRT[subj]集団の更新データも申請時データと同様の結果であった（ISS update Table 2.4　3.5.2.12 及び Table 2.4　4.5.2.12）。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

ウパダシチニブと一般に用いられる併用薬及びチトクロム P450（以下「CYP」）酵素のプローブ基質との薬物相互作用の可能性を第 I 相試験で評価した。これらの試験結果から，CYP3A の強い誘導剤（リファンピシンなど）は，ウパダシチニブの血漿中曝露量を約半分に減少させることが示された。CYP3A の強い阻害薬（ケトコナゾールなど）は，ウパダシチニブの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）を 75%増加させ，最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）を 70%増加させた。強い CYP2D6 阻害薬，OATP1B 阻害薬，MTX，pH 調整効果を有する薬剤及びスタチンを併用しても，ウパダシチニブの血漿中曝露量に影響を及ぼさなかった。ウパダシチニブは，MTX，エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル，スタチン並びに CYP1A2，CYP2B6，CYP2D6，CYP2C19，CYP2C9 及び CYP3A の基質として代謝される薬剤の血漿中曝露量に対して，臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。薬物-薬物相互作用の評価の詳細は 2.7.2 項に示した。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

主な結果

- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，ウパダシチニブの臨床試験で，女性被験者に合計 93 件の妊娠が報告された。その多くは関節リウマチを対象とした臨床試験で報告された。盲検解除されウパダシチニブを投与されたと判明している女性被験者での妊娠が合計 64 件報告され，そのうち 8 件は UC を対象とした臨床試験で報告された。
- 転帰が判明している妊娠では，先天性異常及び胎児欠損症は認められなかった。
- ウパダシチニブを投与された女性被験者で報告された妊娠 64 件のうち，19 件では妊娠初期 8 週までにウパダシチニブに曝露されており，先天性異常のない生児を出産した。14 件では自然流産が確認され，これらの妊婦は自然流産の原因となる様々なリスク因子を有していた（例：年齢が 35 歳超，MTX の併用，流産経験）。
- 選択的中絶を実施した 13 件では，胎児欠損症は報告されなかった。
- 子宮外妊娠が 1 件，妊娠継続中が 13 件，追跡不能が 4 件であった。
- UC を対象とした臨床試験で報告された妊娠 8 件のうち，3 件は先天性異常のない生児を出産し，2 件は選択的中絶を実施し（胎児欠損症がない又は不明），2 件は妊娠継続中，1 件は追跡不能であった。追跡不能であった 1 例はウパダシチニブ 45 mg，その他の 7 例はウパダシチニブ 15 mg を投与された。

2.7.4.5.4.1 背景

UC は，出産及び家族計画のピーク年齢にある女性に多くの影響を及ぼす。多くの患者が免疫抑制剤を使用しており，薬剤により有害な胎児転帰に至ることを懸念して，妊娠中は UC 治療の不遵守に繋がる。医師及び患者が妊娠前に活動性疾患の制御を試みることが最も望ましい。活動性疾患の患者では，妊娠中に疾患活動性が悪化し，胎児が転帰不良となるリスクが増加する可能性がある [70]。活動性 UC に対する処方薬の不遵守は，早産率の上昇，低体重出生児，在胎不当過小児及び自然流産などの有害な妊娠転帰を伴う [71]。疾患のコントロールを維持することは，母体及び胎児の転帰の最適化に最も重要である。

IBD の女性患者が受胎時に寛解又は軽度の疾患活動性であれば，合併症を伴わない妊娠に至る可能性があることが複数の研究で示されている。症例集積研究のメタアナリシスでは，1308 人の UC の女性患者の 85%，748 人の CD の女性患者の 83%が正常妊娠であることが認められ，自然流産及び死産の発生頻度は一般集団と同様の範囲であった [72]。IBD の疾患活動性が高い時期の妊娠では，有害な妊娠転帰の発生頻度が増加する [73]。

妊娠している非活動性の IBD 患者と比較して，妊娠中に再発した IBD 患者では，胎児の在胎期間が大幅に短縮し，出生時体重が低下し，新生児集中治療室への入院が増加し，アプガー指数が低下する。女性患者は妊娠前及び妊娠中に疾患活動性を制御すること，また，一部の患者では維持又は寛解維持のための薬物療法が必要であることが IBD ガイドラインで示されている [74, 75]。

受胎時及び妊娠中に活動性疾患を有する妊婦は，疾患が寛解期である妊婦と比較して，早産，出生時の低体重及び在胎期間の短縮のリスクが高いことが，多くの研究から明らかとなっている。IBD 患者の有害な妊娠転帰の予測因子には，疾患活動性の他に，IBD の家族歴，疾患の局在性及び IBD の手術歴などがある [73, 76–79]。

スウェーデンの健康記録を使用した集団ベース後ろ向き研究では，2006 年から 2010 年の間に UC の女性患者 1833 人及び CD の女性患者 1220 人と UC 及び CD を有さない女性 467057 人で単児出産を比較した結果，早産の可能性は，UC の女性患者（調整オッズ比：1.78，95%CI：1.49–2.13）及び CD の女性患者（調整オッズ比：1.65，95%CI：1.33–2.06）のいずれでも高かった [79]。別の集団ベース後ろ向き研究では，1990 年から 2010 年の間に IBD 患者からの出生児 1703 人と非 IBD 患者からの出生児 384811 人で主要な先天異常のリスクを比較した結果，妊娠中の IBD，又は妊娠中に実施した IBD に対する薬物治療は，出生児に主要な先天異常が発生する可能性を増加させなかった（調整オッズ比：0.98，95%CI：0.73–1.31）[78]。複数の研究で，IBD 患者では妊娠 37 週未満の出産と定義される早産のリスクが増加することが明らかとなっているが，これらの多くは妊娠 35 週後の出産であり，転帰は良好であった [70]。

文献では多少の不一致はあるものの，ほとんどの研究で，UC 又は CD の女性患者と先天異常のある出生児との関連性は示されていない [77, 80–83]。

2.7.4.5.4.2 妊娠

非臨床の胚・胎児発生試験では，ウパダシチニブがラット及びウサギの両方で催奇形性を有することが示されている。ウパダシチニブの投与により，ラットでは母体毒性を伴わない骨格奇形が現れ，ウサギでは母体毒性を伴う心奇形が現れた。ラットの出生前及び出生後の発生試験では，ウパダシチニブは，母体パラメータ，生殖パラメータ，及び出生児の発育に影響を及ぼさなかった。

ウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，授乳中又は妊娠中の女性は試験対象から除外され，すべての妊娠可能な女性被験者は治験実施計画書で規定された避妊法を使用しなければならないこととした。試験中に妊娠が判明した女性被験者は，治験薬の投与を直ちに中止することとした。試験中に発生し報告されたすべての妊娠症例について，妊娠及び胎児の転帰の関するデータを収集した。

検索方法

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに収集した累積報告について，申請者のグローバル安全性データベースを検索した。検索方法は，CMQ「in utero exposure（子宮内曝露）」（MedDRA version 24.0）又は妊娠報告タイプが「子宮内曝露，プロスペクティブ，レトロスペクティブ」及び妊娠フラグ「はい」とした。

全般的な検索結果

<u>母胎内曝露</u>

ウパダシチニブの臨床試験では，女性被験者に 93 件（87 例）の妊娠が報告された。報告された 93 件の妊娠のうち，

- 5 件（5 例）は盲検性が維持されている。
- 24 件（21 例）は盲検解除され，妊娠時にウパダシチニブに曝露されていなかった（プラセボ若しくは対照薬を投与されていた，又はウパダシチニブの投与中止後 1 ヵ月以上経過してから妊娠した）。
- 64 件（63 例）は盲検解除され，受胎前 1 ヵ月以内及び妊娠第一期にウパダシチニブに曝露されていた。

盲検性が維持されている 5 件の妊娠の転帰は，1 件が選択的中絶（胎児欠損症がない又は不明）（アトピー性皮膚炎），3 件が妊娠継続中（CD，強直性脊椎炎，化膿性汗腺炎），1 件が追跡不能（アトピー性皮膚炎）であった。

盲検解除され，妊娠時にウパダシチニブに曝露されていなかった 24 件（21 例）の妊娠は，関節リウマチ（13 件），アトピー性皮膚炎（5 件），関節症性乾癬（4 件）及び UC（2 件）を適応症とした各臨床試験で発生した。これらの妊娠の転帰を以下に示す。

- 対照薬として MTX が投与された被験者（妊娠 5 件［4 例］）：先天性異常のない生児の出産 1 件，選択的中絶 1 件（胎児欠損症なし/理由不明）及び自然流産 1 件。また，1 例（被験者番号 [redacted]）は自然流産し，その約 4 ヵ月後に再び妊娠したが，MTX の投与中止から 6 ヵ月以上経過後に追跡不能となった。
- 対照薬としてアダリムマブが投与された被験者（妊娠 5 件［5 例］）：選択的中絶 2 件（胎児欠陥症がない又は不明），両側卵管結紮の失敗に伴う子宮外妊娠の破裂 1 件，先天性異常のない生児の出産 1 件及び追跡不能 1 件。
- プラセボが投与された被験者（妊娠 3 件［3 例］）：先天性異常のない生児の出産 3 件。
- ウパダシチニブの投与中止から 1 ヵ月超経過後に妊娠した被験者（妊娠 11 件［9 例］）：
  - 妊娠 8 件（8 例）：先天性異常のない生児の出産 3 件（合併症のない 33 週齢の早産児出産を含む），選択的流産 3 件（胎児欠損症がない又は不明）及び妊娠継続中 2 件。
  - 妊娠 3 件（1 例：被験者番号 [redacted]）：自然流産（ウパダシチニブの投与中止 10 ヵ月後），枯死卵による選択的中絶（ウパダシチニブの投与中止 16 ヵ月後）及び先天性異常のない生児の出産（ウパダシチニブの投与中止 2 年後）。

盲検解除され受胎前 1 ヵ月以内及び妊娠第一期にウパダシチニブに曝露されていた 64 件（63 例）の妊娠は，関節リウマチ（33 件），アトピー性皮膚炎（18 件），UC（8 件），関節症性乾癬（4 件）及び CD（1 件）を適応症とした各臨床試験で発生した。関節リウマチを対象とした臨床試験の 1 例（被験者番号 [redacted]）は，ウパダシチニブへの曝露中に 2 回妊娠した。1 回目の妊娠では自然流産し，その 1 年後の 2 回目の妊娠では，先天性異常のない生児を出産した。

妊娠中にウパダシチニブに曝露されていた女性被験者において，臨床試験参加中に発生した64 件の妊娠を表 2.7.4-95 及び表 2.7.4-96 に示す。

表 2.7.4-95. 妊娠時にウパダシチニブを投与された女性被験者での母胎内曝露妊娠の転帰

Pregnancy Outcomes for Maternal Exposure Reports	**N = 64**
Total live births:	**19**
Live birth without congenital anomaly	19[a]
Live birth with congenital anomaly	0
Total fetal deaths:	**28**
Spontaneous Abortion	14
Stillbirth without fetal defects	0
Stillbirth with fetal defects	0
Ectopic pregnancy	1
Elective termination (no fetal defects or unknown)	13
Elective termination (with fetal defects)	0
Ongoing pregnancy	**13**
Lost to follow-up	**4**
Other (Molar and blighted ovum pregnancies)	**0**

a. Includes 1 infant born premature at 28 weeks gestation and 1 born premature at 34 weeks gestation, neither with reported complications.

Note: Based on cumulative exposure through [redacted]20[redacted].

表 2.7.4-96. 妊娠時にウパダシチニブを投与された女性被験者での母胎内曝露妊娠の一覧

Study	Subject	Age	Indication	Treatment Assignment at Time of Pregnancy	Pregnancy Outcome	Comment
M14-533	[redacted]	2[redacted]	UC	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M14-533	[redacted]	3[redacted]	UC	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Infant born premature at 34 weeks gestation without complications
M14-234	[redacted]	3[redacted]	UC	Upadacitinib 15 mg QD	Elective termination (no fetal defects or unknown)	Reason for elective termination not reported
M14-675	[redacted]	3[redacted]	UC	Upadacitinib 45 mg QD	Lost to follow-up	
M14-234	[redacted]	3[redacted]	UC	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M14-234	[redacted]	2[redacted]	UC	Upadacitinib 15 mg QD	Elective termination (no fetal defects or unknown)	Reason for elective termination not reported
M14-533	[redacted]	2[redacted]	UC	Upadacitinib 15 mg QD	Ongoing pregnancy	
M14-533	[redacted]	[redacted]	UC	Upadacitinib 15 mg QD	Ongoing pregnancy	
M13-740	[redacted]	2[redacted]	CD	Upadacitinib 24 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M16-047	[redacted]	3[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M16-047	[redacted]	3[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Spontaneous abortion	Advanced maternal age

Study	Subject	Age	Indication	Treatment Assignment at Time of Pregnancy	Pregnancy Outcome	Comment
M16-045	[redacted]	2[redacted]	AD	Upadacitinib 15 mg QD	Elective termination (no fetal defects or unknown)	Reason for elective termination not reported
M16-045	[redacted]	3[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Elective termination (no fetal defects or unknown)	Reason for elective termination not reported
M16-046	[redacted]	2[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Elective termination (no fetal defects or unknown)	Family planning
M18-891	[redacted]	2[redacted]	AD	Upadacitinib 15 mg QD	Elective termination (no fetal defects or unknown)	Reason for elective termination not reported
M16-045	[redacted]	4[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Elective termination (no fetal defects or unknown)	Reason for elective termination not reported
M16-047	[redacted]	4[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Elective termination (no fetal defects or unknown)	Reason for elective termination not reported
M19-850	[redacted]	4[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Elective termination (no fetal defects or unknown)	Reason for elective termination not reported
M16-047	[redacted]	1[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Elective termination (no fetal defects or unknown)	Reason for elective termination not reported
M16-046	[redacted]	3[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Lost to follow-up	
M16-045	[redacted]	1[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Ongoing pregnancy	
M16-047	[redacted]	3[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Ongoing pregnancy	
M16-047	[redacted]	2[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Ongoing pregnancy	

Study	Subject	Age	Indication	Treatment Assignment at Time of Pregnancy	Pregnancy Outcome	Comment
M16-045	[redacted]	2[redacted]	AD	Upadacitinib 15 mg QD	Lost to follow-up	
M18-891	[redacted]	3[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Ongoing pregnancy	
M19-850	[redacted]	2[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Ongoing pregnancy	
M16-047	[redacted]	2[redacted]	AD	Upadacitinib 30 mg QD	Ongoing pregnancy	
M15-554	[redacted]	4[redacted]	PsA	Upadacitinib 30 mg QD	Ectopic pregnancy	Advanced maternal age, subject had an IUD
M15-572	[redacted]	3[redacted]	PsA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M15-554	[redacted]	2[redacted]	PsA	Upadacitinib 30 mg QD	Spontaneous abortion	Poorly controlled diabetes Type 1, occurred at approximately 4 –8 weeks gestation
M15-572	[redacted]	3[redacted]	PsA	Upadacitinib 15 mg QD	Ongoing pregnancy	
M13-538	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 6 mg BID	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M13-538	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 12 mg BID	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M13-549	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 30 mg QD	Elective termination-no fetal defects or unknown	Reason for elective termination not reported
M13-538	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 12 mg BID	Elective termination-no fetal defects or unknown	Subject decision due to unknown teratogenic effects

Study	Subject	Age	Indication	Treatment Assignment at Time of Pregnancy	Pregnancy Outcome	Comment
M15-555	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous abortion	Advanced maternal age, MTX exposure, occurred at approximately 4 weeks gestation
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous abortion	MTX exposure, occurred at unknown gestational age, first pregnancy during study
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Second pregnancy during study
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous abortion	MTX exposure, small benign myoma, occurred during first trimester
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous abortion	MTX exposure, obesity, smoker (3 PPD × 3 years), hypothyroidism, occurred at approximately 5 weeks gestation
M15-555	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous abortion	MTX exposure, occurred at approximately 4 weeks gestation

Study	Subject	Age	Indication	Treatment Assignment at Time of Pregnancy	Pregnancy Outcome	Comment
M15-555	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 30 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Premature infant born at 28 weeks without any reported complications, other risk factors or maternal medical complications during delivery were not reported
M13-542	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 30 mg QD	Spontaneous abortion	Advanced maternal age, obesity, MTX exposure, occurred at approximately 2 weeks gestation
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous abortion	MTX exposure, smoker (1 PPD × 9 years), occurred at approximately 6 weeks gestation
M13-545	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 30 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M15-555	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M14-465	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M13-545	[redacted]	4[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M13-545	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications

Study	Subject	Age	Indication	Treatment Assignment at Time of Pregnancy	Pregnancy Outcome	Comment
M15-925	[redacted]	4[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous abortion	Advanced maternal age, MTX exposure, obesity, uterine myoma, occurred at approximately 8 weeks gestation
M15-557	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Elective termination-no fetal defects or unknown	Reason for elective termination not reported
M13-545	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 30 mg QD	Spontaneous abortion	2 prior spontaneous abortions occurred at approximately 3 – 4 weeks gestation
M15-555	[redacted]	4[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous abortion	Advanced maternal age, occurred during first trimester
M15-925	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous abortion	Advanced maternal age, MTX exposure, occurred at approximately 6 weeks gestation
M14-465	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M13-549	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 30 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications
M13-545	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Lost to follow-up	
M13-542	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Spontaneous abortion	Advanced maternal age, MTX exposure, prior preterm birth with talipes

Study	Subject	Age	Indication	Treatment Assignment at Time of Pregnancy	Pregnancy Outcome	Comment
M14-465	[redacted]	3[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Live birth without congenital anomaly	Full term infant without complications, mother with threatened abortion in early pregnancy (hospitalized due to bleeding and abdominal pain)
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Ongoing pregnancy	
M15-925	[redacted]	4[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Ongoing pregnancy	
M14-465	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 15 mg QD	Ongoing pregnancy	
M15-555	[redacted]	2[redacted]	RA	Upadacitinib 30 mg QD	Ongoing pregnancy	

AD = atopic dermatitis; PsA = psoriatic arthritis; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis

考察

ウパダシチニブは，動物実験で催奇形性が示されている。しかし，利用可能な限られたデータに基づくものであるが，臨床試験においてウパダシチニブに曝露された妊娠では，先天性異常や先天性欠損は確認されていない。生児を出産した妊娠でのウパダシチニブの母胎内曝露は，妊娠約 8 週以内であった。選択的中絶では，胎児欠陥症の報告はなかった。子宮外妊娠の 1 件は，子宮内避妊器具及び高齢妊娠によるものであった。

自然流産の推定される背景リスクは，一般集団で 15–20%であり，そのうち約半数は胎児の染色体異常によるものである [84]。残りの 50%をその他のリスク因子及び病因が占めており，高齢妊娠，糖尿病，甲状腺疾患及び栓友病などの母体の疾患，肥満（BMI 30 以上）[85]，子宮の構造的異常，精神的ストレス，催奇形性物質（MTX など）への曝露又は感染症 [86] などである。自然流産のリスクは，高齢妊娠（35 歳超）及び自然流産の既往歴により増加する [84, 87, 88]。高齢妊娠は，自然流産の最も重要なリスク因子である [89]。自然流産の同様のリスクは，IBD 患者でも認められる。

リウマチ性疾患の治療に使用される薬剤の中には催奇形性を有すると考えられるものがあり，自然流産と関連している。リウマチ性疾患の治療に使用可能な MTX は自然流産のリスク増加に関連しており，催奇形性があることが知られている [90]。British Society of Rheumatology Biologics Register が収集したデータでは，MTX 又はレフルノミド併用下で抗 TNF 製剤を投与された関節リウマチ患者の自然流産の割合は 33%であったが，MTX 又はレフルノミドの非併用下で抗 TNF 製剤を投与された患者では 24%であった [91]。別の研究では，リウマチ性疾患を有する妊婦に対し，受胎後に MTX を投与した被験者と投与しなかった被験者を比較した結果，自然流産の割合

は MTX 投与集団で 42.5%，疾患をマッチさせた MTX 未投与集団で 22.5%であった [92]。ただし，MTX は選択的中絶に意図的に使用されることがある [93, 94]。

ウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，自然流産は 14 件報告され，その割合は 22%（妊娠 64 件中 14 件）であった。自然流産 14 件では，いずれの妊婦も自然流産のリスクを増加させる他のリスク因子（MTX の併用，高齢妊娠，自然流産の既往歴，肥満，現喫煙者，コントロール不良の糖尿病など）を有していた。自然流産の多くは関節リウマチを対象とした臨床開発プログラムで認められ，妊娠時に MTX を併用していた（自然流産 14 件中 10 件）。したがって，ウパダシチニブの臨床開発プログラムで認められた自然流産の割合は，MTX への曝露やその他のリスク因子を有する妊娠中の患者で文献報告されたものと比較して高くはなかった。

父性曝露

ウパダシチニブには遺伝毒性がないため，生殖細胞への影響を伴う雄性介在の発生リスクは低いと考えられる。また，実験動物モデルのデータから，化学物質が精液中に移行しても，受胎産物が臨床的に意味のある曝露を受けることはないと考えられる [95]。精液中に分泌されたウパダシチニブの移行及び膣吸収を介した胚・胎児曝露の可能性を評価するため，申請者が文献で記述された方法に基づいて曝露量を算出したところ，妊娠可能な女性パートナー又は妊娠中の女性パートナーを有する男性被験者へのウパダシチニブ投与に伴う受胎産物又は胎児へのリスクは無視できることが示された [96, 97]。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，ウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，男性被験者のパートナーの妊娠 26 件が報告された。

- 対照薬が投与された男性被験者 3 例のパートナーの妊娠（3 件）：アダリムマブ（先天性異常のない生児の出産 1 件：関節リウマチを対象とした臨床試験）及びデュピルマブ（先天性異常のない生児の出産 1 例及び妊娠継続中 1 件：アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験）。
- 盲検性が維持されている 2 件（先天性異常のない生児の出産 1 例及び不明 1 例：CD を対象とした臨床試験）。
- ウパダシチニブが投与された男性被験者（20 例）のパートナーの妊娠 21 件：先天性異常のない生児の出産 8 件，自然流産 1 件，追跡不能 9 件及び妊娠継続中 3 件。このうち，男性被験者 1 例（被験者番号 [redacted]）は，CD を対象とした M14-327 試験への参加中に，女性パートナーが 2 回妊娠した（先天性異常のない生児を出産し，15 ヵ月後の妊娠は追跡不能であった）。

結論

利用可能な限られたデータに基づくものであるが，ウパダシチニブ投与時に発生した母胎内曝露及び父性曝露の累積報告を評価した結果，安全性の懸念は認められなかった。ウパダシチニブは動物試験では催奇形性が示されているが，臨床試験ではウパダシチニブに曝露された妊娠により産まれた生児に先天性異常は認められなかった。ウパダシチニブ曝露における自然流

産の割合は，MTX への曝露やその他のリスク因子を有する妊娠中の患者で文献報告されたものと比較して高くはなかった。

ウパダシチニブの治験実施計画書では，妊娠の可能性のある女性に対し，ウパダシチニブ投与期間中及びウパダシチニブの最終投与後 30 日間は効果的な避妊法を行うこととしている。

M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験（更新）

M14-234 試験 SS 3 では，試験終了時点で女性被験者の妊娠は 4 件報告され，その転帰は 2 件が先天性異常のない生児の出産，2 件が選択的中絶（胎児欠陥症がない又は不明）であった。妊娠が報告された女性被験者 4 例は，いずれも妊娠時にウパダシチニブ 15 mg を投与されていた。父性曝露による妊娠は 3 件報告され，その転帰は 2 件が先天性異常のない生児の出産，1 件が妊娠継続中であった。生児出産の 1 件では，生児は妊娠中に性器感染を発症した母体から満期出生しており，出生時に非重篤な先天性肺炎と診断された。

M14-533 試験では，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点で女性被験者に 7 件の妊娠が報告され，その転帰は 3 件が先天性異常のない生児の出産，2 件が妊娠継続中，1 件が選択的中絶，1 件が自然流産であった。父性曝露による妊娠は 2 件報告され，その転帰は 1 件が先天性異常のない生児の出産，1 件が追跡不能であった。

2.7.4.5.4.3 授乳

ウパダシチニブのヒトでの母乳移行，授乳中の乳児に対する影響，又は母乳分泌に対する影響についてのデータは得られていない。ウパダシチニブ及びその代謝産物が母乳中に分泌されるかについては不明である。動物での利用可能な薬力学又は毒性学的データでは，ウパダシチニブの乳汁中排泄が示されている。ウパダシチニブの臨床試験の治験実施計画書では，授乳中の女性は試験の対象から除外されており，関連資料にはウパダシチニブ投与中の授乳は避けるようにガイダンスが提示されている。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに収集したすべての報告書について，申請者のグローバル安全性データベースを検索した。検索方法は，投与経路を「経乳」とし，SMQ「新生児の母乳を介した曝露」（MedDRA version 24.0）を用いた。臨床試験では，授乳に関する報告はなかった。

得られているデータからは，授乳中のウパダシチニブの投与に関して結論づけることは適切ではない。

2.7.4.5.5 過量投与

UC を対象としたウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，ALL TRT 集団で，ウパダシチニブへの曝露期間中に過量投与が 16 例に報告された。PT 別の内訳は偶発的過量投与（10 例），過量投与（5 例），企図的過量投与（1 例）であった（表 2.7.4.7-27）。これらのうち，14 例はウパダシチニブの過量投与，2 例はウパダシチニブ以外の過量投与であった。ウパダシチニブ以外の過量投与 2 例を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]（M14-533 試験），過量投与（PT）：当該被験者はオピオイドを過量摂取し，6 日後に脳損傷から急性呼吸不全及び低酸素症に至り，死亡した。過量投与及び脳損傷のいずれも，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。当該被験者の死亡の詳細は 2.7.4.2.1.6.4 項に示す。
- 被験者番号 [redacted]（M14-533 試験），企図的過量投与（PT）：当該被験者は，双極性障害の既往歴があり，長期継続投与試験（M14-533 試験）でウパダシチニブ 15 mg を投与中に，家族及び男友達の問題を抱えた後，アセトアミノフェンの企図的過量投与を発現した。当該事象と治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された。当該被験者の詳細は 2.7.4.2.1.7.4 項に示す。

ウパダシチニブの過量投与 14 例（偶発的過量投与［PT］［10 例］，過量投与［PT］［4 例］）を以下に示す。

- 過量投与 4 例（PT：過量投与）のうち，2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は導入療法期のウパダシチニブ 7.5 mg 又は 45 mg 投与中，1 例（被験者番号 [redacted]）は維持療法期のウパダシチニブ 15 mg 投与中，1 例は（被験者番号 [redacted]）は長期継続投与期のウパダシチニブ 15 mg 投与中に発現した。これらの被験者が服用したウパダシチニブの総投与量及び過量投与の状況は不明である。このうち 1 例（被験者番号 [redacted]，M14-234 試験 SS 1）は，過量投与により治験薬の投与を中止した（ISS Table 2.4　4.7.2）。重篤及び高度の事象はなく，ウパダシチニブの過量投与に続発する有害事象も認められなかった。
- ウパダシチニブの偶発的過量投与（PT）を発現した 10 例は，カナダの 1 施設の被験者であり，第 IIb 相試験（M14-234 試験 SS 1）の導入療法期に発現した。これらの被験者は，治験実施計画書のとおりの服用方法（治験薬キット#1 及び#2 の各ボトルから 1 錠ずつ服用）ではなく，施設スタッフにより不適切な服用方法（治験薬キット#1 から 1 日 2 錠服用し，その後，治験薬キット#2 の服用を開始する）を指示された。投与群（主要被験者及び追加被験者の合計）の内訳は，45 mg 群で 3 例，30 mg 群で 5 例，15 mg 群で 2 例，プラセボ群で 3 例であった。当該事象は導入療法期の投与 1 日目に開始し，投与 28–62 日目に終了した。45 mg 群の 3 例は最大 60 mg/日，30 mg 群の 5 例は 60 mg/日，15 mg 群の 2 例は 30 mg/日を服用し，したがってこれらの被験者でのウパダシチニブの用量範囲は 30–60 mg であった。重篤，高度及び投与中止に至った事象はなかった。これら 10 例が服用したウパダシチニブの用量は，60 mg を含めて，先行する第 I 相試験で検討された用量であった。これらの被験者では過量投与以外の非重篤な有害事象は，頭痛，片頭痛，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，単純ヘルペス及び四肢痛が認められた。ウパダシチニブの過量投与に続発する重篤な有害事象は認められなかった。

これらの過量投与症例の多くは，導入療法期に発現しており，1 施設での不適切な服用指示によるものであった。ウパダシチニブの過量投与症例では，特定の毒性は発現しなかった。

過量投与が起きた場合，副作用の徴候及び症状がないか患者をモニタリングすることが推奨される。副作用を発現した患者には適切な治療を行う必要がある。

2.7.4.5.6 薬物乱用

臨床試験では，薬物乱用及び依存性の報告はなく，薬物乱用に関連するその他の情報も報告されていない。

ウパダシチニブによる治療が薬物乱用を生じさせる根拠及び予測はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

UC を対象としたウパダシチニブ臨床開発プログラムのいずれの臨床試験でも，離脱症状及び反跳現象の報告はなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

マウス，ラット及びイヌを用いた反復投与一般毒性試験でウパダシチニブを評価するとともに，臨床評価を行った。ウパダシチニブを 3 種の動物に反復投与したときの平均 C_{max} は，0.0103–13.5 µg/mL であった。これは，UC 患者での推奨導入用量である 45 mg（1 日 1 回）を投与したときの定常状態 C_{max} である 0.126 µg/mL の 0.082–107 倍，UC 患者での推奨維持用量である 15 mg（1 日 1 回）を投与したときの定常状態 C_{max} である 0.0426 µg/mL の 0.242–317 倍であった（又は，UC 患者での推奨維持用量である 30 mg［1 日 1 回］を投与したときの定常状態 C_{max} である 0.0833 µg/mL の 0.124–162 倍）。いずれの試験（関節リウマチに対するウパダシチニブの承認申請で提出済み）でも，観察された一般状態所見は中枢神経系作用と関連しないと考えられるもの，又はウパダシチニブの高用量投与に伴う一般的な病的状態の一部として，致死量若しくは致死量に近い用量を投与したときにのみ生じたものと考えられた。

SOC の「神経系障害」及び「精神障害」の有害事象を検討した結果，8 週間までの導入療法期の発現割合にウパダシチニブ 45 mg 及びプラセボとの間で大きな差は認められず，52 週間までの維持療法期の発現割合にウパダシチニブ 15 mg，ウパダシチニブ 30 mg 及びプラセボの間でも大きな差は認められなかった（表 2.7.4.7-15，表 2.7.4.7-21 及び表 2.7.4.7-94）。

ウパダシチニブが自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす又は精神機能に障害を生じさせる根拠及び予測はない。

2.7.4.6 市販後データ

ウパダシチニブ 15 mg の 1 日 1 回投与は，2019 年 8 月 16 日（国際誕生日），米国で関節リウマチに対する治療薬として初めて米国で承認された。現在までに，ウパダシチニブは関節リウマチに対して 60 ヵ国以上で承認され，関節症性乾癬及び強直性脊椎炎に対する治療薬としては，欧州で 2021 年 1 月 25 日に承認され，その他の国でも承認された。ウパダシチニブ 30 mg 又は 15 mg の 1 日 1 回投与は，成人及び青少年のアトピー性皮膚炎に対する治療薬として，欧州 2021 年 8 月 23 日に承認され，その他の国でも承認された。また，潰瘍性大腸炎に対する治療薬として米国で 2022 年 3 月 16 日に承認された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，推定累積市販後曝露数

は 88004 人年であった。申請者は，通常の医薬品安全性監視を通して，新たな潜在的安全性シグナルのモニタリングを継続している。この通常の医薬品安全性監視には，すべての情報源（文献を含む）から得たすべての市販後報告（重篤及び非重篤），並びに臨床試験で発現した重篤な有害事象の週 1 回の評価，FDA 有害事象報告システムデータベースから得られたデータマイニングスコアの四半期ごとの評価，特に注目すべき有害事象の評価を含む規定期間ごとの定期報告（定期的安全性最新報告，治験安全性最新報告，定期副作用報告など）及び市販後調査が含まれる。

ウパダシチニブ 15 mg の 1 日 1 回投与の安全性は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに収集した市販後報告（自発報告，非自発的な報告及び文献）をもとに評価した。申請者のグローバル安全性データベースを検索し，累積 85291 件の報告情報を得て，このうち重篤な報告は 9748 件，非重篤な報告は 75543 件であった。重篤及び非重篤な報告の大部分は，非自発的な報告からの情報であった（重篤 94%，非重篤 95%）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに得られたウパダシチニブ市販後安全性データの評価から，関節リウマチを対象とした臨床試験と同様の安全性プロファイルが得られた。市販後の 85291 件の累積報告に記載されていた有害事象数は 196372 件（重篤 14841 件，非重篤 181531 件）であった。非重篤な有害事象 181531 件のうち，最も発現割合が高かった MedDRA の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。発現割合が高かった非重篤な事象は，疼痛（4.8%），関節リウマチ（4.4%），関節痛（4.3%），薬効欠如（3.2%）及び四肢痛（2.9%）であった。市販後に発現した事象の多くは，ウパダシチニブ投与で予測できる事象，又は一般集団若しくは関節リウマチ患者でよくみられる事象であった。薬効欠如は，発現割合が高かった事象であるが，これは通常医薬品の上市後に報告される事象として予測し得る事象である。

重篤な有害事象 14481 件のうち，発現割合が高かった重篤な有害事象の MedDRA の SOC は，「外科および内科処置」，「感染症および寄生虫症」，「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「眼障害」であった。発現割合が高かった重篤な有害事象は，手術（2.9%），COVID-19（2.9%），入院（2.5%），肺炎（2.5%），死亡（2.0%），膝関節形成（1.8%）及び白内障（1.6%）であった。COVID-19 関連事象の報告は，当該評価期間に継続していた COVID-19 パンデミックを反映していた。関節リウマチ患者における手術，入院及び膝関節形成は予測できない事象ではなく，肺炎はウパダシチニブの添付文書に記載されている事象である。死亡は，最も割合の高い適応症である関節リウマチ（82.5%）の高齢患者（年齢中央値 72 歳）で報告されており，死亡の詳細情報は限られていた。白内障の報告より得られたデータでは，患者のほとんどが高齢者（年齢中央値 67 歳）であった。高齢者は，白内障の有病率及び罹患率の高い患者集団である。更に，これらの患者の多くが，白内障のリスク増加に関連するステロイドなどの併用薬を使用していた。したがって，COVID-19 を除き，報告された重篤な有害事象の種類及びパターンは，関節リウマチを対象としたウパダシチニブの臨床試験で認められた事象，又はウパダシチニブの適応となる患者集団若しくは一般集団で予測される事象と同様であった。

市販後報告の多くで，適切な評価を行うに足る十分な情報が得られなかったものの，得られたデータの評価では，死亡率，悪性腫瘍，並びに MACE 及び静脈血栓塞栓症を含む心血管事象について，特異な知見は示唆されなかった。報告された患者はおおむね，基礎疾患以外にウパダシチニブの投与中に発現したこれらの事象のリスク因子を 1 つ以上有していた。

市販後報告から得られた安全性データを評価した結果，ウパダシチニブの投与で新たな臨床的に重要な安全性リスクは認められなかった。

参考文献

1. Crowe B, Chuang-Stein C, Lettis S, et al. Reporting adverse drug reactions in product labels. Ther Innov Regul Sci. 2016;50(4):455-63.
2. Klein JP, Moeschberger ML. Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data. New York: Springer-Verlag; 1997. （添付せず）
3. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, et al. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. Am J Gastroenterol. 2007;102(3):609-17.
4. Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(1):43-8.
5. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. Gastroenterology. 2003;125(6):1576-82.
6. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(10):1385-97.
7. Irving PM, de Lusignan S, Tang D, et al. Risk of common infections in people with inflammatory bowel disease in primary care: a population-based cohort study. BMJ Open Gastroenterol. 2021;8(1):e000573.
8. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2018;155(2):337-46.
9. Anderson NN, Pasternak B, Friis-Møller N, et al. Association between tumour necrosis factor-α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. BMJ. 2015;350:h2809.
10. Zhang J, Sridhar G, Barr CE, et al. Incidence of serious infections and design of utilization and safety studies for biologic and biosimilar surveillance. J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(4):417-90.
11. Sheikh AA, Watt J, Tee M, et al. Appendicitis as a complication of colonoscopy. J Surg Case Rep. 2010;2010(9):1.

12. Jones MW, Lopez RA, Deppen JG. Appendicitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493193/. （添付せず）

13. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2014;8(6):443-68.

14. Zabana Y, Rodríguez L, Lobatón T, et al. Relevant infections in inflammatory bowel disease, and their relationship with immunosuppressive therapy and their effects on disease mortality. J Crohns Colitis. 2019;13(7):828-37.

15. Park SC, Jeen YM, Jeen YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. Korean J Intern Med. 2017;32(3):383-92.

16. Sheriff MZ, Mansoor E, Luther J, et al. Opportunistic infections are more prevalent in Crohn's disease and ulcerative colitis: a large population-based study. Inflamm Bowel Dis. 2020;26(2):291-300.

17. Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. Ann Rheum Dis. 2015;74(12):2107-16.

18. Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of herpes zoster among 108,604 patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(4):420-9.

19. WHO Global tuberculosis Report 2019. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Accessed on: 30 September 2021. （添付せず）

20. Klein M, Núñez P, Bay C, et al. Liver disorders in inflammatory bowel disease. Eur Med J Hepatol. 2020;8(1):26-32.

21. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, et al. Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel disease: a review. Gastroenterology Res. 2018;11(2):83-94.

22. Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y, et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. Inflamm Bowel Dis. 2007;13(9):1106-14.

23. FDA Center for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry, July 2009. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation.

Available from: https://www.fda.gov/media/116737/download. Accessed on: 20 July 2021.
（添付せず）

24. Nivukoski U, Bloigu A, Bloigu R, et al. Liver enzymes in alcohol consumers with or without binge drinking. Alcohol. 2019;78:13-9.
25. Rosoff DB, Charlet K, Jung J, et al. Association of high-intensity binge drinking with lipid and liver function enzyme levels. JAMA Netw Open. 2019;2(6):e195844.
26. Gavrić A, Ribnikar M, Šmid L, et al. Fat burner-induced acute liver injury: case series of four patients. Nutrition. 2018;47:110-4.
27. Manappallil RG, Mampilly N, Josphine B. Acute hepatitis due to infectious mononucleosis. BMJ Case Rep. 2019;12(8):e229679.
28. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Anemia in inflammatory bowel disease: a neglected issue with relevant effects. World J Gastroenterol. 2014;20(13):3542-51.
29. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004;116 (Suppl 7A):44S-9S.
30. Rejler M, Tholstrup J, Andersson-Gäre B, et al. Low prevalence of anemia in inflammatory bowel disease: a population-based study in Sweden. Scand J Gastroenterol. 2012;47(8-9):937-42.
31. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2009;15(37):4659-65.
32. Hastings R, Ding T, Butt S, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(6):764-9.
33. Andrès E, Villalba NL, Zulfiqar A-A, et al. State of art of idiosyncratic drug-induced neutropenia or agranulocytosis, with a focus on biotherapies. J Clin Med. 2019;8(9):1351.
34. Symmons DP, Farr M, Salmon M, et al. Lymphopenia in rheumatoid arthritis. J R Soc Med. 1989;82(8):462-3.
35. Schulze-Koops H. Lymphopenia and autoimmune diseases. Arthritis Res Ther. 2004;6(4):178-80.
36. Furumoto Y, Gadina M. The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders. BioDrugs. 2013;27(5):431-8.
37. Olumiant® (baricitinib) tablets, for oral use [Prescribing Information]. Indianapolis, IN; Eli Lilly and Company, 2018.

38. Xeljanz® (tofacitinib) tablets, for oral use Xeljanz® XR (tofacitinib) extended-release tablets, for oral use [package insert]. New York, NY; US Pfizer Laboratories, 2019.

39. Xeljanz® (tofacitinib) tablets, for oral use Xeljanz® XR (tofacitinib) extended-release tablets, for oral use [package insert]. New York, NY; US Pfizer Laboratories, 2018.

40. Anjara P, Jiang M, Mundae M. Symptomatic elevation creatine kinase following treatment of rheumatoid arthritis with baricitinib. Clin Rheumatol. 2020;39(2):613-14.

41. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. Arthritis Rheumatol. 2017;69(10):1960-8.

42. Xie F, Yun H, Bernatsky S, et al. Brief report: risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments. Arthritis Rheumatol. 2016;68(11):2612-7.

43. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. Ann Rheum Dis. 2017;76(3):504-10.

44. Kuhn KA, Manieri NA, Liu TC, et al. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. PLoS One. 2014;9(12):e114195.

45. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(2):265-73.e1.

46. Scharl S, Barthel C, Rossel JB, et al. Malignancies in inflammatory bowel disease: frequency, incidence and risk factors–results from the Swiss IBD cohort study. Am J Gastroenterol. 2019;114(1):116-26.

47. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut. 2001;48(4):526-35.

48. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(4):789-99.

49. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population, 2012. JAMA Dermatol. 2015;151(10):1081-6.

50. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, et al. Epidemiological trends in skin cancer. Dermatol Pract Concept. 2017;7(2):1-6.

51. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. Mayo Clin Proc. 2017;92(6):890-8.

52. Leiter U, Keim U, Eigentler T, et al. Incidence, mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany. J Invest Dermatol. 2017;137(9):1860-7.

53. Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;141(5):1612-20.

54. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2012;143(2):390-99.e1.

55. National Institutes of Health National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Cancer Query System: SEER Incidence Statistics - SEER 21 Incidence - Crude Rates for Additional Races, 2000-2015 (Diagnosis year of 2011-2015). （添付せず）

56. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. Am J Gastroenterol. 2011;106(4):741-7.

57. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death – a Danish nationwide cohort study. PLoS One. 2013;8(2):e56944.

58. Aniwan S, Pardi DS, Tremaine WJ, et al. Increased risk of acute myocardial infarction and heart failure in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(10):1607-15.e1.

59. Kirchgesner J, Beaugerie L, Carrat F, et al. Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. Gut. 2018;67(7):1261-8.

60. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(10):953-62.

61. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. Gut. 2011;60(7):937-43.

62. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. Lancet. 2010;375(9715):657-63.

63. Desai RJ, Gagne JJ, Lii J, et al. Comparative risk of incident venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease initiating tumour necrosis factor-α inhibitors or nonbiologic agents: a cohort study. CMAJ. 2017;189(47):E1438-47.

64. Hrabovský V, Zadák Z, Bláha V, et al. Cholesterol metabolism in active Crohn's disease. Wien Klin Wochenschr. 2009;121(7-8):270-5.

65. Romanato G, Scarpa M, Angriman I, et al. Plasma lipids and inflammation in active inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(3):298-307.

66. Biyyani RSRS, Putka BS, Mullen KD. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Lipidol. 2010;4(6):478-82.

67. Koutroumpakis E, Ramos-Rivers C, Regueiro M, et al. Association between long-term lipid profiles and disease severity in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. 2016;61(3):865-71.

68. Agouridis AP, Elisaf M, Milionis HJ. An overview of lipid abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol. 2011;24(3):181-7.

69. de Campos Silva EF, Baima JP, de Barros JR, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer: a retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2020;99(32):e21686.

70. Shannahan SE, Erlich JM, Peppercorn MA. Insights into the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. Ther Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819852231.

71. Laube R, Paramsothy S, Leong RW. Use of medications during pregnancy and breastfeeding for Crohn's disease and ulcerative colitis. Expert Opin Drug Saf. 2021;20(3):275-92.

72. Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. J R Soc Med. 1986;79(4):221-5.

73. Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2015;9(2):107-24.

74. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Sexual and reproductive health for individuals with inflammatory bowel disease. Clinical Effectiveness Unit. October 2016.

75. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2011;60(5):571-607.

76. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. Gut. 2007;56(6):830-7.

77. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li D-K, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from northern California. Gastroenterology. 2007;133(4):1106-12.

78. Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, et al. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. Gastroenterology. 2014;146(1):76-84.

79. Bröms G, Granath F, Linder M, et al. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(6):1091-8.

80. Nørgård B, Puho E, Pedersen L, et al. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case–control study. Am J Gastroenterol. 2003;98(9):2006-10.

81. Bortoli A., Pedersen N, Duricova D, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(7):724-34.

82. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(3):795-801.

83. Magro F, Estevinho MM. Newborn Congenital Abnormalities and Inflammatory Bowel Disease: Unveiling an Unexplored Relationship. J Crohns Colitis. 2020;14(8):1033-4.

84. American College of Obstetricians and Gynecologists. Frequently asked questions: early pregnancy loss. Washington, DC: ACOG; 2015 [cited 2019 May 06]. Available from: https://www.acog.org/Patients/FAQs/Early-Pregnancy-Loss.

85. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(12):1025-36.

86. Prager S, Micks E, Dalton VK, et al. Pregnancy loss (miscarriage): Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. UpToDate. [updated 2019 Nov 11] Available from: https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-loss-miscarriage-risk-factors-etiology-clinical-manifestations-and-diagnostic-evaluation.

87. Nybo-Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ. 2000;320(7251):1708-12.

88. National Institutes of Health. How many people are affected by or at risk for pregnancy loss or miscarriage? [reviewed 2013 Jul 15]. Available from: https://web.archive.org/web/20150402093633/http:/www.nichd.nih.gov/health/topics/pregnancyloss/conditioninfo/Pages/risk.aspx.

89. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. BMJ. 2019;364:l869.

90. Kuriya B, Hernández-Díaz S, Liu J, et al. Patterns of medication use during pregnancy in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(5):721-8.

91. Verstappen SM, King Y, Watson KD, et al. Anti-TNF therapies and pregnancies: outcome of 130 pregnancies in the British society for rheumatology biologics register. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):823-6.

92. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. Arthritis Rheumatol. 2014;66(5):1101-10.

93. Costescu D, Guilbert E, Bernardin J, et al. Medical abortion. J Obstet Gynaecol Can. 2016;38(4):366-89.

94. Jones HE, O'Connell White K, Norman WV, et al. First trimester medication abortion practice in the United States and Canada. PLoS One. 2017;12(10):e0186487.

95. Scialli AR, Bailey G, Beyer BK, et al. Potential seminal transport of pharmaceuticals to the conceptus. Reprod Toxicol. 2015;58:213-21.

96. Banholzer ML, Buergin H, Wandel C, et al. Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partners. J Transl Med. 2012;10:129.

97. Banholzer ML, Wandel C, Barrow P, et al. Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partner: update. Clin Transl Med. 2016;5(1):23.

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1.

[redacted]20[redacted] 10:16 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.2 1.1

Demographic Characteristics - Categorical Data
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

Variable	Placebo (N=378) n (%)	UPA 45 mg QD (N=719) n (%)
Sex		
Female	142 (37.6)	268 (37.3)
Male	236 (62.4)	451 (62.7)
Age Group		
< 18 years	3 (0.8)	6 (0.8)
>= 18 years - < 40 years	168 (44.4)	324 (45.1)
>= 40 years - < 65 years	174 (46.0)	327 (45.5)
>= 65 years - < 75 years	29 (7.7)	60 (8.3)
>= 75 years	4 (1.1)	2 (0.3)
Race		
WHITE	265 (70.1)	481 (66.9)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10 (2.6)	24 (3.3)
ASIAN	95 (25.1)	205 (28.5)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	3 (0.8)	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (0.3)	1 (0.1)
MULTIPLE	4 (1.1)	8 (1.1)
Nationality within Asian Race &		
JAPANESE	54 (56.8)	111 (54.1)
CHINESE	15 (15.8)	26 (12.7)
KOREAN	10 (10.5)	19 (9.3)
TAIWANESE	3 (3.2)	15 (7.3)
OTHER	4 (4.2)	17 (8.3)
MISSING	9 (9.5)	18 (8.8)
Ethnicity		
HISPANIC OR LATINO	30 (7.9)	57 (7.9)
NOT HISPANIC OR LATINO	348 (92.1)	662 (92.1)

& Percentages calculated on Asian race. Asian subjects may be represented in more than one nationality/ethnicity.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.2 1.1

Demographic Characteristics - Categorical Data
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

Variable	Placebo (N=378) n (%)	UPA 45 mg QD (N=719) n (%)
Body Mass Index Group		
< 25 kg/m^2	206 (54.5)	429 (59.7)
>= 25 to < 30 kg/m^2	101 (26.7)	186 (25.9)
>= 30 kg/m^2	70 (18.5)	101 (14.0)
MISSING	1 (0.3)	3 (0.4)
Geographic Region		
North America	114 (30.2)	189 (26.3)
Western Europe and Oceania	68 (18.0)	156 (21.7)
Latin America	14 (3.7)	26 (3.6)
Eastern Europe	81 (21.4)	145 (20.2)
Asia	87 (23.0)	178 (24.8)
Other	14 (3.7)	25 (3.5)

& Percentages calculated on Asian race. Asian subjects may be represented in more than one nationality/ethnicity.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-2.

[redacted]20[redacted] 10:16 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 2.2 1.2

Demographic Characteristics - Continuous Data
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)						
Placebo	378	43.1	14.39	42.0	17	76
UPA 45 mg QD	719	42.6	14.39	41.0	17	76
Body Weight (kg)						
Placebo	378	74.0	19.38	71.2	34.8	170.0
UPA 45 mg QD	719	72.5	18.04	70.0	37.1	172.0
Body Weight - Female (kg)						
Placebo	142	67.8	18.39	62.8	34.8	127.5
UPA 45 mg QD	268	63.8	17.35	60.2	37.1	154.8
Body Weight - Male (kg)						
Placebo	236	77.7	19.06	75.0	44.7	170.0
UPA 45 mg QD	451	77.7	16.36	75.6	43.0	172.0
Body Mass Index (kg/m^2)						
Placebo	377	25.5	6.17	24.3	15.2	56.4
UPA 45 mg QD	716	24.8	5.26	23.9	14.9	51.1

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-3.

[redacted]20[redacted] 10:10 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.2 2.1

Demographic Characteristics - Categorical Data
(Extended Induction Analysis Set)

Variable	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
Sex	
Female	34 (26.8)
Male	93 (73.2)
Age Group	
< 18 years	1 (0.8)
>= 18 years - < 40 years	55 (43.3)
>= 40 years - < 65 years	58 (45.7)
>= 65 years - < 75 years	13 (10.2)
>= 75 years	0
Race	
WHITE	98 (77.2)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	5 (3.9)
ASIAN	24 (18.9)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0
MULTIPLE	0
Nationality within Asian Race &	
JAPANESE	13 (54.2)
CHINESE	2 (8.3)
KOREAN	2 (8.3)
TAIWANESE	3 (12.5)
OTHER	3 (12.5)
MISSING	1 (4.2)
Ethnicity	
HISPANIC OR LATINO	17 (13.4)
NOT HISPANIC OR LATINO	110 (86.6)

& Percentages calculated on Asian race. Asian subjects may be represented in more than one nationality/ethnicity.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.2 2.1

Demographic Characteristics - Categorical Data
(Extended Induction Analysis Set)

Variable	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
Body Mass Index Group	
< 25 kg/m^2	79 (62.2)
>= 25 to < 30 kg/m^2	36 (28.3)
>= 30 kg/m^2	12 (9.4)
Geographic Region	
North America	37 (29.1)
Western Europe and Oceania	33 (26.0)
Latin America	9 (7.1)
Eastern Europe	27 (21.3)
Asia	21 (16.5)
Other	0

& Percentages calculated on Asian race. Asian subjects may be represented in more than one nationality/ethnicity.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-4.

[redacted]20[redacted] 10:10 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 2.2 2.2

Demographic Characteristics - Continuous Data
(Extended Induction Analysis Set)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)						
UPA 45 mg QD	127	43.1	15.36	44.0	17	73
Body Weight (kg)						
UPA 45 mg QD	127	72.4	13.68	72.0	43.0	128.6
Body Weight - Female (kg)						
UPA 45 mg QD	34	63.7	12.62	61.4	44.0	91.4
Body Weight - Male (kg)						
UPA 45 mg QD	93	75.5	12.69	74.5	43.0	128.6
Body Mass Index (kg/m^2)						
UPA 45 mg QD	127	24.3	4.03	24.0	15.2	38.1

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-5.

[redacted] 0[redacted] 10:16 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.2 3.1

Demographic Characteristics - Categorical Data
(Responders Maintenance Analysis Set)

Variable	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%)	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%)	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) n (%)	M14-234 SS3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) n (%)	M14-234 SS3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%)
Sex					
Female	111 (45.3)	91 (36.4)	97 (38.6)	102 (35.8)	109 (37.5)
Male	134 (54.7)	159 (63.6)	154 (61.4)	183 (64.2)	182 (62.5)
Age Group					
< 18 years	4 (1.6)	0	2 (0.8)	0	2 (0.7)
>= 18 years - < 40 years	113 (46.1)	123 (49.2)	108 (43.0)	139 (48.8)	121 (41.6)
>= 40 years - < 65 years	107 (43.7)	104 (41.6)	120 (47.8)	120 (42.1)	142 (48.8)
>= 65 years - < 75 years	19 (7.8)	22 (8.8)	19 (7.6)	25 (8.8)	24 (8.2)
>= 75 years	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)
Race					
WHITE	157 (64.1)	163 (65.2)	166 (66.1)	192 (67.4)	191 (65.6)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	7 (2.9)	9 (3.6)	6 (2.4)	11 (3.9)	7 (2.4)
ASIAN	71 (29.0)	77 (30.8)	76 (30.3)	81 (28.4)	90 (30.9)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	1 (0.4)	0	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
MULTIPLE	8 (3.3)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)
Nationality within Asian Race &					
JAPANESE	39 (54.9)	42 (54.5)	45 (59.2)	43 (53.1)	54 (60.0)
CHINESE	9 (12.7)	11 (14.3)	9 (11.8)	12 (14.8)	9 (10.0)
KOREAN	8 (11.3)	9 (11.7)	8 (10.5)	11 (13.6)	8 (8.9)
TAIWANESE	3 (4.2)	6 (7.8)	5 (6.6)	6 (7.4)	8 (8.9)
OTHER	8 (11.3)	4 (5.2)	4 (5.3)	4 (4.9)	6 (6.7)
MISSING	5 (7.0)	5 (6.5)	5 (6.6)	5 (6.2)	5 (5.6)

[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).
& Percentages calculated on Asian race. Asian subjects may be represented in more than one nationality/ethnicity.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.2 3.1

Demographic Characteristics - Categorical Data
(Responders Maintenance Analysis Set)

Variable	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%)	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%)	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) n (%)	M14-234 SS3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) n (%)	M14-234 SS3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%)
Ethnicity					
HISPANIC OR LATINO	15 (6.1)	20 (8.0)	18 (7.2)	24 (8.4)	19 (6.5)
NOT HISPANIC OR LATINO	230 (93.9)	230 (92.0)	233 (92.8)	261 (91.6)	272 (93.5)
Body Mass Index Group					
< 25 kg/m^2	146 (59.6)	155 (62.0)	133 (53.0)	177 (62.1)	157 (54.0)
>= 25 to < 30 kg/m^2	57 (23.3)	52 (20.8)	73 (29.1)	64 (22.5)	83 (28.5)
>= 30 kg/m^2	42 (17.1)	43 (17.2)	43 (17.1)	44 (15.4)	49 (16.8)
MISSING	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.7)
Geographic Region					
North America	71 (29.0)	58 (23.2)	65 (25.9)	66 (23.2)	78 (26.8)
Western Europe and Oceania	47 (19.2)	47 (18.8)	51 (20.3)	57 (20.0)	59 (20.3)
Latin America	5 (2.0)	9 (3.6)	10 (4.0)	12 (4.2)	11 (3.8)
Eastern Europe	45 (18.4)	57 (22.8)	50 (19.9)	67 (23.5)	56 (19.2)
Asia	61 (24.9)	72 (28.8)	68 (27.1)	76 (26.7)	80 (27.5)
Other	16 (6.5)	7 (2.8)	7 (2.8)	7 (2.5)	7 (2.4)

[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).
& Percentages calculated on Asian race. Asian subjects may be represented in more than one nationality/ethnicity.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-6.

[redacted]20[redacted] 10:16 [redacted]

TABLE 2.2 3.2

Demographic Characteristics - Continuous Data
(Responders Maintenance Analysis Set)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)						
Placebo QD [A]	245	42.7	14.47	40.0	17	76
UPA 15 mg QD [A]	250	41.9	14.19	40.0	18	75
UPA 30 mg QD [A]	251	42.8	14.48	42.0	17	76
UPA 15 mg QD [B]	285	41.9	14.16	40.0	18	75
UPA 30 mg QD [B]	291	43.4	14.56	43.0	17	76
Body Weight (kg)						
Placebo QD [A]	245	72.1	18.16	70.0	37.6	169.2
UPA 15 mg QD [A]	250	72.7	19.80	69.4	40.0	172.0
UPA 30 mg QD [A]	251	73.3	19.20	70.0	37.1	140.6
UPA 15 mg QD [B]	285	72.7	19.14	69.7	40.0	172.0
UPA 30 mg QD [B]	291	73.2	18.73	70.0	37.1	140.6
Body Weight - Female (kg)						
Placebo QD [A]	111	64.8	16.36	61.6	37.6	127.0
UPA 15 mg QD [A]	91	64.5	16.98	60.3	40.0	127.0
UPA 30 mg QD [A]	97	64.7	19.57	60.0	37.1	135.0
UPA 15 mg QD [B]	102	64.3	16.63	60.2	40.0	127.0
UPA 30 mg QD [B]	109	64.3	18.86	60.7	37.1	135.0

[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).

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.2 3.2

Demographic Characteristics - Continuous Data
(Responders Maintenance Analysis Set)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Body Weight - Male (kg)						
Placebo QD [A]	134	78.2	17.38	76.5	44.7	169.2
UPA 15 mg QD [A]	159	77.4	19.81	74.0	45.1	172.0
UPA 30 mg QD [A]	154	78.7	16.91	77.6	46.4	140.6
UPA 15 mg QD [B]	183	77.3	18.92	75.3	45.1	172.0
UPA 30 mg QD [B]	182	78.5	16.56	76.1	46.4	140.6
Body Mass Index (kg/m^2)						
Placebo QD [A]	245	25.0	5.47	23.9	15.9	49.2
UPA 15 mg QD [A]	250	24.9	5.72	23.9	14.9	48.5
UPA 30 mg QD [A]	249	25.3	5.94	24.5	15.7	56.4
UPA 15 mg QD [B]	285	24.8	5.51	23.9	14.9	48.5
UPA 30 mg QD [B]	289	25.3	5.76	24.5	15.7	56.4

[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).

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-7.

[redacted]20[redacted] 10:08 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.2 4.1

Demographic Characteristics - Categorical Data
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

Variable	Induction = PBO [A] PBO (N=378) n (%)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg / PBO (N=36) n (%)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=281) n (%)
Sex			
Female	142 (37.6)	15 (41.7)	110 (39.1)
Male	236 (62.4)	21 (58.3)	171 (60.9)
Age Group			
< 18 years	3 (0.8)	0	0
>= 18 years - < 40 years	168 (44.4)	14 (38.9)	124 (44.1)
>= 40 years - < 65 years	174 (46.0)	21 (58.3)	137 (48.8)
>= 65 years - < 75 years	29 (7.7)	1 (2.8)	18 (6.4)
>= 75 years	4 (1.1)	0	2 (0.7)
Race			
WHITE	265 (70.1)	25 (69.4)	214 (76.2)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10 (2.6)	0	10 (3.6)
ASIAN	95 (25.1)	11 (30.6)	51 (18.1)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	3 (0.8)	0	2 (0.7)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (0.3)	0	0
MULTIPLE	4 (1.1)	0	4 (1.4)

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).
& Percentages calculated on Asian race. Asian subjects may be represented in more than one nationality/ethnicity.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.2 4.1

Demographic Characteristics - Categorical Data
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

Variable	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 (%)
Sex					
Female	40 (31.0)	111 (45.3)	110 (35.9)	111 (36.2)	497 (38.1)
Male	89 (69.0)	134 (54.7)	196 (64.1)	196 (63.8)	807 (61.9)
Age Group					
< 18 years	3 (2.3)	4 (1.6)	0	2 (0.7)	9 (0.7)
>= 18 years - < 40 years	57 (44.2)	113 (46.1)	153 (50.0)	130 (42.3)	591 (45.3)
>= 40 years - < 65 years	56 (43.4)	107 (43.7)	123 (40.2)	148 (48.2)	592 (45.4)
>= 65 years - < 75 years	12 (9.3)	19 (7.8)	29 (9.5)	25 (8.1)	104 (8.0)
>= 75 years	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.7)	8 (0.6)
Race					
WHITE	102 (79.1)	157 (64.1)	206 (67.3)	206 (67.1)	910 (69.8)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	3 (2.3)	7 (2.9)	12 (3.9)	8 (2.6)	40 (3.1)
ASIAN	23 (17.8)	71 (29.0)	86 (28.1)	90 (29.3)	332 (25.5)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	1 (0.4)	0	0	3 (0.2)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	2 (0.2)
MULTIPLE	1 (0.8)	8 (3.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	17 (1.3)

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).
& Percentages calculated on Asian race. Asian subjects may be represented in more than one nationality/ethnicity.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.2 4.1

Demographic Characteristics - Categorical Data
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

Variable	Induction = PBO [A] PBO (N=378) n (%)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg / PBO (N=36) n (%)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=281) n (%)
Nationality within Asian Race &			
JAPANESE	54 (56.8)	4 (36.4)	28 (54.9)
CHINESE	15 (15.8)	0	5 (9.8)
KOREAN	10 (10.5)	2 (18.2)	7 (13.7)
TAIWANESE	3 (3.2)	3 (27.3)	3 (5.9)
OTHER	4 (4.2)	0	0
MISSING	9 (9.5)	2 (18.2)	8 (15.7)
Ethnicity			
HISPANIC OR LATINO	30 (7.9)	2 (5.6)	11 (3.9)
NOT HISPANIC OR LATINO	348 (92.1)	34 (94.4)	270 (96.1)
Body Mass Index Group			
< 25 kg/m^2	206 (54.5)	14 (38.9)	156 (55.5)
>= 25 to < 30 kg/m^2	101 (26.7)	15 (41.7)	74 (26.3)
>= 30 kg/m^2	70 (18.5)	7 (19.4)	49 (17.4)
MISSING	1 (0.3)	0	2 (0.7)

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).
& Percentages calculated on Asian race. Asian subjects may be represented in more than one nationality/ethnicity.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.2 4.1

Demographic Characteristics - Categorical Data
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

Variable	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 (%)
Nationality within Asian Race &					
JAPANESE	15 (65.2)	39 (54.9)	45 (52.3)	54 (60.0)	185 (55.7)
CHINESE	2 (8.7)	9 (12.7)	12 (14.0)	9 (10.0)	37 (11.1)
KOREAN	1 (4.3)	8 (11.3)	11 (12.8)	8 (8.9)	37 (11.1)
TAIWANESE	1 (4.3)	3 (4.2)	6 (7.0)	8 (8.9)	24 (7.2)
OTHER	2 (8.7)	8 (11.3)	4 (4.7)	6 (6.7)	20 (6.0)
MISSING	2 (8.7)	5 (7.0)	8 (9.3)	5 (5.6)	30 (9.0)
Ethnicity					
HISPANIC OR LATINO	17 (13.2)	15 (6.1)	28 (9.2)	19 (6.2)	92 (7.1)
NOT HISPANIC OR LATINO	112 (86.8)	230 (93.9)	278 (90.8)	288 (93.8)	1212 (92.9)
Body Mass Index Group					
< 25 kg/m^2	79 (61.2)	146 (59.6)	193 (63.1)	163 (53.1)	751 (57.6)
>= 25 to < 30 kg/m^2	28 (21.7)	57 (23.3)	69 (22.5)	88 (28.7)	331 (25.4)
>= 30 kg/m^2	22 (17.1)	42 (17.1)	44 (14.4)	53 (17.3)	217 (16.6)
MISSING	0	0	0	3 (1.0)	5 (0.4)

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).
& Percentages calculated on Asian race. Asian subjects may be represented in more than one nationality/ethnicity.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.2 4.1

Demographic Characteristics - Categorical Data
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

Variable	Induction = PBO [A] PBO (N=378) n (%)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA 15-30 mg / PBO (N=36) n (%)	Induction Dose < 45 mg QD [B] UPA < 45 mg / <= 30 mg (N=281) n (%)
Geographic Region			
North America	114 (30.2)	15 (41.7)	111 (39.5)
Western Europe and Oceania	68 (18.0)	8 (22.2)	80 (28.5)
Latin America	14 (3.7)	0	3 (1.1)
Eastern Europe	81 (21.4)	4 (11.1)	30 (10.7)
Asia	87 (23.0)	9 (25.0)	47 (16.7)
Other	14 (3.7)	0	10 (3.6)

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).
& Percentages calculated on Asian race. Asian subjects may be represented in more than one nationality/ethnicity.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.2 4.1

Demographic Characteristics - Categorical Data
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

Variable	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 (%)
Geographic Region					
North America	38 (29.5)	71 (29.0)	74 (24.2)	85 (27.7)	394 (30.2)
Western Europe and Oceania	34 (26.4)	47 (19.2)	63 (20.6)	66 (21.5)	298 (22.9)
Latin America	6 (4.7)	5 (2.0)	12 (3.9)	11 (3.6)	37 (2.8)
Eastern Europe	29 (22.5)	45 (18.4)	69 (22.5)	58 (18.9)	235 (18.0)
Asia	20 (15.5)	61 (24.9)	79 (25.8)	80 (26.1)	296 (22.7)
Other	2 (1.6)	16 (6.5)	9 (2.9)	7 (2.3)	44 (3.4)

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).
& Percentages calculated on Asian race. Asian subjects may be represented in more than one nationality/ethnicity.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-8.

[redacted]20[redacted] 10:08 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.2 4.2

Demographic Characteristics - Continuous Data
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)						
PBO [A]	378	43.1	14.39	42.0	17	76
UPA 15-30 mg / PBO [B]	36	45.2	13.06	49.0	22	69
UPA < 45 mg / <= 30 mg [B]	281	43.4	13.92	43.0	18	75
UPA 45 mg / NM [C]	129	41.7	15.26	41.0	17	76
UPA 45 mg / PBO [C]	245	42.7	14.47	40.0	17	76
UPA 45 mg / 15 mg [C]	306	41.9	14.35	39.5	18	75
UPA 45 mg / 30 mg [C]	307	43.2	14.48	42.0	17	76
Any UPA	1304	42.7	14.37	41.0	17	76
Body Weight (kg)						
PBO [A]	378	74.0	19.38	71.2	34.8	170.0
UPA 15-30 mg / PBO [B]	36	78.1	19.36	80.2	39.5	120.5
UPA < 45 mg / <= 30 mg [B]	281	74.4	18.18	72.1	41.0	140.3
UPA 45 mg / NM [C]	129	73.1	18.86	70.0	41.0	154.8
UPA 45 mg / PBO [C]	245	72.1	18.16	70.0	37.6	169.2
UPA 45 mg / 15 mg [C]	306	72.4	18.68	69.7	40.0	172.0
UPA 45 mg / 30 mg [C]	307	73.6	18.57	70.5	37.1	140.6
Any UPA	1304	73.3	18.49	70.6	37.1	172.0

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).

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.2 4.2

Demographic Characteristics - Continuous Data
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Body Weight - Female (kg)						
PBO [A]	142	67.8	18.39	62.8	34.8	127.5
UPA 15-30 mg / PBO [B]	15	73.2	22.17	74.1	39.5	112.6
UPA < 45 mg / <= 30 mg [B]	110	67.2	17.42	64.0	41.0	127.5
UPA 45 mg / NM [C]	40	68.7	21.68	60.9	41.0	154.8
UPA 45 mg / PBO [C]	111	64.8	16.36	61.6	37.6	127.0
UPA 45 mg / 15 mg [C]	110	64.3	16.15	60.2	40.0	127.0
UPA 45 mg / 30 mg [C]	111	64.6	18.99	60.8	37.1	135.0
Any UPA	497	65.7	17.83	61.5	37.1	154.8
Body Weight - Male (kg)						
PBO [A]	236	77.7	19.06	75.0	44.7	170.0
UPA 15-30 mg / PBO [B]	21	81.6	16.77	87.0	49.4	120.5
UPA < 45 mg / <= 30 mg [B]	171	79.0	17.17	77.0	42.3	140.3
UPA 45 mg / NM [C]	89	75.1	17.21	72.0	43.0	152.0
UPA 45 mg / PBO [C]	134	78.2	17.38	76.5	44.7	169.2
UPA 45 mg / 15 mg [C]	196	77.0	18.49	74.8	45.1	172.0
UPA 45 mg / 30 mg [C]	196	78.7	16.30	76.3	46.4	140.6
Any UPA	807	77.9	17.32	76.0	42.3	172.0

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).

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.2 4.2

Demographic Characteristics - Continuous Data
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Body Mass Index (kg/m^2)						
PBO [A]	377	25.5	6.17	24.3	15.2	56.4
UPA 15-30 mg / PBO [B]	36	26.4	5.37	25.7	18.2	38.1
UPA < 45 mg / <= 30 mg [B]	279	25.2	5.64	24.3	15.2	45.8
UPA 45 mg / NM [C]	129	24.8	5.82	23.4	15.2	51.1
UPA 45 mg / PBO [C]	245	25.0	5.47	23.9	15.9	49.2
UPA 45 mg / 15 mg [C]	306	24.6	5.38	23.7	14.9	48.5
UPA 45 mg / 30 mg [C]	304	25.3	5.69	24.5	15.7	56.4
Any UPA	1299	25.1	5.57	24.0	14.9	56.4

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).

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-9.

[redacted]20[redacted] 11:34 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.2__1.3

Baseline Safety Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

Variable	Placebo (N=378)	UPA 45 mg QD (N=719)
Tobacco Use $ - n (%)		
CURRENT	25 (6.6)	73 (10.2)
FORMER	129 (34.1)	223 (31.0)
NEVER	223 (59.0)	422 (58.7)
UNKNOWN	1 (0.3)	1 (0.1)
Alcohol Use - n (%)		
CURRENT	164 (43.4)	288 (40.1)
FORMER	53 (14.0)	102 (14.2)
NEVER	155 (41.0)	322 (44.8)
UNKNOWN	6 (1.6)	7 (1.0)
Full Mayo Score		
n	378	716
Mean (SD)	9.35 (1.426)	9.28 (1.447)
Median	9.30	9.30
Min, Max	6.0, 12.0	5.0, 12.0
Adapted Mayo Score		
n	378	716
Mean (SD)	7.00 (1.191)	6.98 (1.228)
Median	7.00	7.00
Min, Max	3.3, 9.0	3.0, 9.0
Average Stool Frequency Subscore		
n	378	716
Mean (SD)	2.58 (0.617)	2.57 (0.624)
Median	3.00	3.00
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0

$ 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 2.2__1.3

Baseline Safety Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

Variable	Placebo (N=378)	UPA 45 mg QD (N=719)
Average Rectal Bleeding Subscore		
n	378	716
Mean (SD)	1.72 (1.023)	1.71 (1.002)
Median	1.70	1.70
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Endoscopy Subscores		
n	378	719
Mean (SD)	2.7 (0.46)	2.7 (0.47)
Median	3.0	3.0
Min, Max	2, 3	1, 3
Inadequate Response Status - n (%)		
Bio-IR	204 (54.0)	385 (53.5)
Non-Bio-IR	174 (46.0)	334 (46.5)
Number of Prior Biologics - n (%)		
<= 1	240 (63.5)	468 (65.1)
> 1	138 (36.5)	251 (34.9)
Baseline Steroids Use - n (%)		
No Use	220 (58.2)	449 (62.4)
> 0 to < 10 mg/day	18 (4.8)	30 (4.2)
>= 10 to < 30 mg/day	104 (27.5)	178 (24.8)
>= 30 mg/day	36 (9.5)	62 (8.6)

$ 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 2.2__1.3

Baseline Safety Characteristics
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

Variable	Placebo (N=378)	UPA 45 mg QD (N=719)
Baseline Immunomodulator Use - n (%)		
Yes	7 (1.9)	6 (0.8)
No	371 (98.1)	713 (99.2)
Baseline Aminosalicylate Use - n (%)		
Yes	250 (66.1)	479 (66.6)
No	128 (33.9)	240 (33.4)

$ 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 2.7.4.7-10.

[redacted]20[redacted] 11:34 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 3

TABLE 2.2__2.3

Baseline Safety Characteristics
(Extended Induction Analysis Set)

Variable	UPA 45 mg QD (N=127)
Tobacco Use $ - n (%)	
CURRENT	13 (10.2)
FORMER	44 (34.6)
NEVER	70 (55.1)
UNKNOWN	0
Alcohol Use - n (%)	
CURRENT	47 (37.0)
FORMER	20 (15.7)
NEVER	59 (46.5)
UNKNOWN	1 (0.8)
Full Mayo Score	
n	127
Mean (SD)	9.28 (1.478)
Median	9.00
Min, Max	5.6, 12.0
Adapted Mayo Score	
n	127
Mean (SD)	6.99 (1.151)
Median	7.00
Min, Max	3.6, 9.0
Average Stool Frequency Subscore	
n	127
Mean (SD)	2.76 (0.457)
Median	3.00
Min, Max	1.0, 3.0

$ 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 2.2__2.3

Baseline Safety Characteristics
(Extended Induction Analysis Set)

Variable	UPA 45 mg QD (N=127)
Average Rectal Bleeding Subscore	
n	127
Mean (SD)	1.44 (0.968)
Median	1.00
Min, Max	0.0, 3.0
Endoscopy Subscores	
n	127
Mean (SD)	2.8 (0.41)
Median	3.0
Min, Max	2, 3
Inadequate Response Status - n (%)	
Bio-IR	85 (66.9)
Non-Bio-IR	42 (33.1)
Number of Prior Biologics - n (%)	
<= 1	65 (51.2)
> 1	62 (48.8)
Baseline Steroids Use - n (%)	
No Use	76 (59.8)
> 0 to < 10 mg/day	2 (1.6)
>= 10 to < 30 mg/day	32 (25.2)
>= 30 mg/day	17 (13.4)

$ 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 2.2__2.3

Baseline Safety Characteristics
(Extended Induction Analysis Set)

Variable	UPA 45 mg QD (N=127)
Baseline Immunomodulator Use - n (%)	
Yes	2 (1.6)
No	125 (98.4)
Baseline Aminosalicylate Use - n (%)	
Yes	78 (61.4)
No	49 (38.6)

$ 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 2.7.4.7-11.

[redacted]20[redacted] 11:34 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.2__3.3

Baseline Safety Characteristics
(Responders Maintenance Analysis Set)

Variable	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%)	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%)	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) n (%)	M14-234 SS3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) n (%)	M14-234 SS3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%)
Tobacco Use $ - n (%)					
CURRENT	25 (10.2)	19 (7.6)	24 (9.6)	25 (8.8)	29 (10.0)
FORMER	78 (31.8)	79 (31.6)	80 (31.9)	88 (30.9)	95 (32.6)
NEVER	141 (57.6)	152 (60.8)	147 (58.6)	172 (60.4)	167 (57.4)
UNKNOWN	1 (0.4)	0	0	0	0
Alcohol Use - n (%)					
CURRENT	105 (42.9)	102 (40.8)	112 (44.6)	114 (40.0)	128 (44.0)
FORMER	30 (12.2)	36 (14.4)	35 (13.9)	42 (14.7)	41 (14.1)
NEVER	108 (44.1)	110 (44.0)	102 (40.6)	127 (44.6)	119 (40.9)
UNKNOWN	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	3 (1.0)
Full Mayo Score					
n	245	249	249	284	289
Mean (SD)	9.32 (1.457)	9.14 (1.428)	9.35 (1.464)	9.14 (1.439)	9.35 (1.481)
Median	9.30	9.00	9.30	9.00	9.30
Min, Max	6.0, 12.0	5.0, 12.0	6.0, 12.0	5.0, 12.0	5.6, 12.0
Adapted Mayo Score					
n	245	249	249	284	289
Mean (SD)	7.02 (1.230)	6.88 (1.223)	7.02 (1.291)	6.88 (1.209)	7.03 (1.300)
Median	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
Min, Max	4.0, 9.0	3.0, 9.0	3.3, 9.0	3.0, 9.0	3.3, 9.0

[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).
$ 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 2.2__3.3

Baseline Safety Characteristics
(Responders Maintenance Analysis Set)

Variable	------- 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 (%)
Average Stool Frequency Subscore					
n	245	249	249	284	289
Mean (SD)	2.57 (0.642)	2.46 (0.693)	2.59 (0.619)	2.49 (0.673)	2.60 (0.615)
Median	3.00	2.70	3.00	3.00	3.00
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Average Rectal Bleeding Subscore					
n	245	249	249	284	289
Mean (SD)	1.77 (0.971)	1.76 (1.020)	1.77 (1.008)	1.71 (1.022)	1.75 (1.011)
Median	1.70	1.70	1.70	1.70	1.70
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Endoscopy Subscores					
n	245	250	251	285	291
Mean (SD)	2.7 (0.48)	2.7 (0.47)	2.7 (0.48)	2.7 (0.47)	2.7 (0.47)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 3	2, 3	1, 3	2, 3	1, 3
Inadequate Response Status - n (%)					
Bio-IR	133 (54.3)	126 (50.4)	123 (49.0)	151 (53.0)	149 (51.2)
Non-Bio-IR	112 (45.7)	124 (49.6)	128 (51.0)	134 (47.0)	142 (48.8)

[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).
$ 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 2.2__3.3

Baseline Safety Characteristics
(Responders Maintenance Analysis Set)

Variable	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%)	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%)	M14-234 SS3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) n (%)	M14-234 SS3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) n (%)	M14-234 SS3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%)
Number of Prior Biologics - n (%)					
<= 1	160 (65.3)	173 (69.2)	170 (67.7)	191 (67.0)	191 (65.6)
> 1	85 (34.7)	77 (30.8)	81 (32.3)	94 (33.0)	100 (34.4)
Baseline Steroids Use - n (%)					
No Use	149 (60.8)	155 (62.0)	162 (64.5)	173 (60.7)	186 (63.9)
> 0 to < 10 mg/day	15 (6.1)	11 (4.4)	8 (3.2)	11 (3.9)	8 (2.7)
>= 10 to < 30 mg/day	58 (23.7)	56 (22.4)	64 (25.5)	67 (23.5)	75 (25.8)
>= 30 mg/day	23 (9.4)	28 (11.2)	17 (6.8)	34 (11.9)	22 (7.6)
Baseline Immunomodulator Use - n (%)					
Yes	0	2 (0.8)	3 (1.2)	3 (1.1)	4 (1.4)
No	245 (100)	248 (99.2)	248 (98.8)	282 (98.9)	287 (98.6)
Baseline Aminosalicylate Use - n (%)					
Yes	156 (63.7)	172 (68.8)	176 (70.1)	191 (67.0)	201 (69.1)
No	89 (36.3)	78 (31.2)	75 (29.9)	94 (33.0)	90 (30.9)

[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).
$ 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 2.7.4.7-12.

[redacted]20[redacted] 11:34 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.2__4.3

Baseline Safety Characteristics
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

Variable	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)
Tobacco Use $ - n (%)			
CURRENT	25 (6.6)	2 (5.6)	21 (7.5)
FORMER	129 (34.1)	5 (13.9)	88 (31.3)
NEVER	223 (59.0)	29 (80.6)	172 (61.2)
UNKNOWN	1 (0.3)	0	0
Alcohol Use - n (%)			
CURRENT	164 (43.4)	17 (47.2)	132 (47.0)
FORMER	53 (14.0)	6 (16.7)	34 (12.1)
NEVER	155 (41.0)	13 (36.1)	105 (37.4)
UNKNOWN	6 (1.6)	0	10 (3.6)
Full Mayo Score			
n	378	36	281
Mean (SD)	9.35 (1.426)	8.99 (1.314)	9.34 (1.426)
Median	9.30	8.85	9.30
Min, Max	6.0, 12.0	7.0, 11.7	5.3, 12.0

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).
$ 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 2.2__4.3

Baseline Safety Characteristics
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

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=1304)
Tobacco Use $ - n (%)					
CURRENT	7 (5.4)	25 (10.2)	27 (8.8)	29 (9.4)	111 (8.5)
FORMER	40 (31.0)	78 (31.8)	89 (29.1)	102 (33.2)	402 (30.8)
NEVER	81 (62.8)	141 (57.6)	190 (62.1)	176 (57.3)	789 (60.5)
UNKNOWN	1 (0.8)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
Alcohol Use - n (%)					
CURRENT	48 (37.2)	105 (42.9)	121 (39.5)	139 (45.3)	562 (43.1)
FORMER	22 (17.1)	30 (12.2)	48 (15.7)	41 (13.4)	181 (13.9)
NEVER	56 (43.4)	108 (44.1)	135 (44.1)	123 (40.1)	540 (41.4)
UNKNOWN	3 (2.3)	2 (0.8)	2 (0.7)	4 (1.3)	21 (1.6)
Full Mayo Score					
n	129	245	305	305	1301
Mean (SD)	9.41 (1.341)	9.32 (1.457)	9.18 (1.442)	9.31 (1.472)	9.29 (1.435)
Median	9.00	9.30	9.00	9.30	9.00
Min, Max	6.0, 12.0	6.0, 12.0	5.0, 12.0	5.6, 12.0	5.0, 12.0

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).
$ 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 2.2__4.3

Baseline Safety Characteristics
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

Variable	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)
Adapted Mayo Score			
n	378	36	281
Mean (SD)	7.00 (1.191)	6.74 (1.148)	6.96 (1.193)
Median	7.00	6.70	7.00
Min, Max	3.3, 9.0	4.4, 9.0	3.3, 9.0
Average Stool Frequency Subscore			
n	378	36	281
Mean (SD)	2.58 (0.617)	2.62 (0.523)	2.59 (0.623)
Median	3.00	3.00	3.00
Min, Max	0.0, 3.0	1.0, 3.0	0.3, 3.0
Average Rectal Bleeding Subscore			
n	378	36	281
Mean (SD)	1.72 (1.023)	1.42 (0.923)	1.63 (1.007)
Median	1.70	1.00	1.70
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0

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).
$ 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 2.2__4.3

Baseline Safety Characteristics
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

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=1304)
Adapted Mayo Score					
n	129	245	305	305	1301
Mean (SD)	7.00 (1.076)	7.02 (1.230)	6.89 (1.208)	6.99 (1.287)	6.96 (1.213)
Median	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
Min, Max	5.0, 9.0	4.0, 9.0	3.0, 9.0	3.3, 9.0	3.0, 9.0
Average Stool Frequency Subscore					
n	129	245	305	305	1301
Mean (SD)	2.82 (0.358)	2.57 (0.642)	2.51 (0.668)	2.60 (0.611)	2.59 (0.616)
Median	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Min, Max	1.3, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Average Rectal Bleeding Subscore					
n	129	245	305	305	1301
Mean (SD)	1.39 (0.967)	1.77 (0.971)	1.69 (1.017)	1.70 (1.009)	1.66 (1.001)
Median	1.00	1.70	1.70	1.70	1.70
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0

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).
$ 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 2.2__4.3

Baseline Safety Characteristics
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

Variable	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)
Endoscopy Subscores			
n	378	36	281
Mean (SD)	2.7 (0.46)	2.7 (0.47)	2.7 (0.45)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	2, 3	2, 3	1, 3
Inadequate Response Status - n (%)			
Bio-IR	204 (54.0)	21 (58.3)	185 (65.8)
Non-Bio-IR	174 (46.0)	15 (41.7)	96 (34.2)
Number of Prior Biologics - n (%)			
<= 1	240 (63.5)	23 (63.9)	137 (48.8)
> 1	138 (36.5)	13 (36.1)	144 (51.2)

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).
$ 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 2.2__4.3

Baseline Safety Characteristics
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

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=1304)
Endoscopy Subscores					
n	129	245	306	307	1304
Mean (SD)	2.8 (0.41)	2.7 (0.48)	2.7 (0.46)	2.7 (0.47)	2.7 (0.46)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min, Max	2, 3	1, 3	2, 3	1, 3	1, 3
Inadequate Response Status - n (%)					
Bio-IR	88 (68.2)	133 (54.3)	167 (54.6)	163 (53.1)	757 (58.1)
Non-Bio-IR	41 (31.8)	112 (45.7)	139 (45.4)	144 (46.9)	547 (41.9)
Number of Prior Biologics - n (%)					
<= 1	69 (53.5)	160 (65.3)	202 (66.0)	195 (63.5)	786 (60.3)
> 1	60 (46.5)	85 (34.7)	104 (34.0)	112 (36.5)	518 (39.7)

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).
$ 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 2.2__4.3

Baseline Safety Characteristics
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

Variable	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)
Baseline Steroids Use - n (%)			
No Use	221 (58.5)	22 (61.1)	145 (51.6)
> 0 to < 10 mg/day	18 (4.8)	1 (2.8)	15 (5.3)
>= 10 to < 30 mg/day	101 (26.7)	9 (25.0)	84 (29.9)
>= 30 mg/day	38 (10.1)	4 (11.1)	37 (13.2)
Baseline Immunomodulator Use - n (%)			
Yes	7 (1.9)	0	10 (3.6)
No	371 (98.1)	36 (100)	271 (96.4)
Baseline Aminosalicylate Use - n (%)			
Yes	250 (66.1)	24 (66.7)	161 (57.3)
No	128 (33.9)	12 (33.3)	120 (42.7)

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).
$ 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 2.2__4.3

Baseline Safety Characteristics
(All Treated [SUBJ] Analysis Set)

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=1304)
Baseline Steroids Use - n (%)					
No Use	87 (67.4)	149 (60.8)	188 (61.4)	193 (62.9)	784 (60.1)
> 0 to < 10 mg/day	4 (3.1)	15 (6.1)	12 (3.9)	11 (3.6)	58 (4.4)
>= 10 to < 30 mg/day	27 (20.9)	58 (23.7)	72 (23.5)	80 (26.1)	330 (25.3)
>= 30 mg/day	11 (8.5)	23 (9.4)	34 (11.1)	23 (7.5)	132 (10.1)
Baseline Immunomodulator Use - n (%)					
Yes	1 (0.8)	0	4 (1.3)	5 (1.6)	20 (1.5)
No	128 (99.2)	245 (100)	302 (98.7)	302 (98.4)	1284 (98.5)
Baseline Aminosalicylate Use - n (%)					
Yes	82 (63.6)	156 (63.7)	203 (66.3)	208 (67.8)	834 (64.0)
No	47 (36.4)	89 (36.3)	103 (33.7)	99 (32.2)	470 (36.0)

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).
$ 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 2.7.4.7-13.

[redacted]20[redacted] 10:40 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.4 5.1.1

Overview of Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
(All Treated [DOSE] Analysis Set)

	PBO (N=608) n (%)	UPA 7.5 mg QD (N=47) n (%)	UPA 15 mg QD (N=822) n (%)	UPA 30 mg QD (N=610) n (%)	UPA 15/30 mg QD (N=1089) n (%)	UPA 45 mg QD (N=987) n (%)	Any UPA (N=1304) n (%)
Subjects with:							
Any adverse event (AE)	417 (68.6)	37 (78.7)	609 (74.1)	440 (72.1)	874 (80.3)	566 (57.3)	1080 (82.8)
COVID-19 infection related AE	14 (2.3)	0	42 (5.1)	34 (5.6)	76 (7.0)	3 (0.3)	79 (6.1)
Any serious AE	57 (9.4)	0	83 (10.1)	68 (11.1)	145 (13.3)	34 (3.4)	174 (13.3)
Any AE leading to discontinuation of study drug	55 (9.0)	4 (8.5)	40 (4.9)	42 (6.9)	82 (7.5)	30 (3.0)	116 (8.9)
Any severe AE	61 (10.0)	3 (6.4)	73 (8.9)	57 (9.3)	126 (11.6)	32 (3.2)	159 (12.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	173 (28.5)	13 (27.7)	282 (34.3)	227 (37.2)	459 (42.1)	268 (27.2)	606 (46.5)
Any AE leading to death	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
Deaths#	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0	0	0
COVID-19 infection related deaths	0	0	0	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as specified for the ALL TRT UC[Dose] Analysis. Events are assigned to study drug treatment most recently received at the onset of the event, including up to 30 days past the last study drug dose for subjects who withdrew from treatment.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-14.

[redacted]20[redacted] 10:42 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 2.4 5.1.2

Overview of Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Rate per 100 Patient Years
(All Treated [DOSE] Analysis Set)

	Placebo (N=608)	UPA 7.5 mg QD (N=47)	UPA 15 mg QD (N=822)	UPA 30 mg QD (N=610)	UPA 15/30 mg QD (N=1089)	UPA 45 mg QD (N=987)	Any UPA (N=1304)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=284.0) Events (E/100 PYs)	(PYs=21.9) Events (E/100 PYs)	(PYs=1007.8) Events (E/100 PYs)	(PYs=622.2) Events (E/100 PYs)	(PYs=1630.0) Events (E/100 PYs)	(PYs=169.2) Events (E/100 PYs)	(PYs=1821.1) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	1468 (516.9)	149 (680.4)	2982 (295.9)	1940 (311.8)	4922 (302.0)	1370 (809.7)	6441 (353.7)
COVID-19 infection related AE	15 (5.3)	0	46 (4.6)	37 (5.9)	83 (5.1)	3 (1.8)	86 (4.7)
Any serious AE	76 (26.8)	0	126 (12.5)	95 (15.3)	221 (13.6)	42 (24.8)	263 (14.4)
Any AE leading to discontinuation of study drug	63 (22.2)	7 (32.0)	45 (4.5)	51 (8.2)	96 (5.9)	37 (21.9)	140 (7.7)
Any severe AE	83 (29.2)	4 (18.3)	91 (9.0)	72 (11.6)	163 (10.0)	42 (24.8)	209 (11.5)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	384 (135.2)	25 (114.2)	716 (71.0)	590 (94.8)	1306 (80.1)	545 (322.1)	1876 (103.0)
Any AE leading to death	0	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)	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)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/284.0	0/21.9	1/1007.8 (<0.1)	1/622.2 (0.2)	2/1630.0 (0.1)	0/169.2	2/1821.1 (0.1)
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/284.0	0/21.9	1/1007.8 (<0.1)	1/622.2 (0.2)	2/1630.0 (0.1)	0/169.2	2/1821.1 (0.1)
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/284.0	0/21.9	0/1007.8	0/622.2	0/1630.0	0/169.2	0/1821.1
COVID-19 infection related deaths	0/284.0	0/21.9	0/1007.8	0/622.2	0/1630.0	0/169.2	0/1821.1

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as specified for the ALL TRT UC[Dose] Analysis. Events are assigned to study drug treatment most recently received at the onset of the event, including up to 30 days past the last study drug dose for subjects who withdrew from treatment.
E/100 PYs = Events per 100 patient-years. n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-15.

[redacted]20[redacted] 11:08 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 29

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
Any adverse event	199 (52.6) [52.2]	398 (55.4) [55.5]
血液およびリンパ系障害	22 (5.8) [5.8]	53 (7.4) [7.3]
貧血	16 (4.2) [4.2]	22 (3.1) [3.0]
失血性貧血	0	1 (0.1) [0.1]
好酸球増加症	1 (0.3) [0.2]	0
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.1) [0.1]
鉄欠乏性貧血	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]
白血球増加症	0	1 (0.1) [0.1]
白血球減少症	1 (0.3) [0.3]	5 (0.7) [0.7]
リンパ節痛	0	1 (0.1) [0.1]
リンパ球減少症	2 (0.5) [0.5]	11 (1.5) [1.5]
好中球減少症	1 (0.3) [0.3]	13 (1.8) [1.8]
正球性貧血	1 (0.3) [0.3]	0
血小板減少症	0	1 (0.1) [0.1]
血小板増加症	1 (0.3) [0.3]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
心臓障害	8 (2.1) [2.0]	4 (0.6) [0.5]
動悸	5 (1.3) [1.2]	3 (0.4) [0.4]
心膜炎	0	1 (0.1) [0.1]
洞性不整脈	1 (0.3) [0.3]	0
上室性期外収縮	1 (0.3) [0.2]	0
頻脈	2 (0.5) [0.5]	0
耳および迷路障害	3 (0.8) [0.8]	5 (0.7) [0.7]
耳不快感	0	1 (0.1) [0.1]
耳痛	1 (0.3) [0.3]	0
聴力低下	0	1 (0.1) [0.1]
メニエール病	0	1 (0.1) [0.2]
突発性難聴	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
耳鳴	0	2 (0.3) [0.3]
回転性めまい	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
内分泌障害	0	1 (0.1) [0.1]
クッシング様症状	0	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
眼障害	4 (1.1) [1.1]	15 (2.1) [2.1]
眼精疲労	0	1 (0.1) [0.1]
眼瞼炎	0	1 (0.1) [0.1]
白内障	0	1 (0.1) [0.1]
結膜出血	0	2 (0.3) [0.3]
ドライアイ	0	2 (0.3) [0.3]
眼のアレルギー	1 (0.3) [0.3]	0
眼出血	0	1 (0.1) [0.2]
眼瞼刺激	0	1 (0.1) [0.1]
眼瞼肥厚	0	1 (0.1) [0.1]
角膜炎	0	1 (0.1) [0.1]
流涙増加	1 (0.3) [0.3]	0
眼部不快感	1 (0.3) [0.3]	0
眼充血	0	1 (0.1) [0.1]
高眼圧症	0	1 (0.1) [0.1]
翼状片	1 (0.3) [0.3]	0
霧視	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
胃腸障害	69 (18.3) [17.9]	100 (13.9) [14.1]
腹部不快感	1 (0.3) [0.2]	0
腹部膨満	1 (0.3) [0.3]	6 (0.8) [0.8]
腹痛	3 (0.8) [0.7]	11 (1.5) [1.6]
下腹部痛	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]
上腹部痛	3 (0.8) [0.8]	5 (0.7) [0.7]
腹部圧痛	1 (0.3) [0.2]	2 (0.3) [0.3]
裂肛	1 (0.3) [0.3]	4 (0.6) [0.5]
肛門の炎症	1 (0.3) [0.3]	0
肛門潰瘍	0	1 (0.1) [0.2]
肛門直腸不快感	0	1 (0.1) [0.2]
アフタ性潰瘍	2 (0.5) [0.5]	4 (0.6) [0.5]
大腸炎	3 (0.8) [0.7]	0
潰瘍性大腸炎	35 (9.3) [9.2]	13 (1.8) [1.9]
便秘	3 (0.8) [0.7]	11 (1.5) [1.5]
便意切迫	2 (0.5) [0.5]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)		
齲歯	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
横隔膜ヘルニア	1 (0.3) [0.3]	0
下痢	0	5 (0.7) [0.7]
血性下痢	0	1 (0.1) [0.1]
口内乾燥	0	2 (0.3) [0.3]
排便困難	1 (0.3) [0.2]	0
消化不良	2 (0.5) [0.5]	4 (0.6) [0.5]
嚥下障害	0	1 (0.1) [0.2]
おくび	0	1 (0.1) [0.1]
糞塊	1 (0.3) [0.3]	0
鼓腸	5 (1.3) [1.2]	3 (0.4) [0.4]
食中毒	0	2 (0.3) [0.3]
排便回数増加	0	1 (0.1) [0.1]
びらん性胃炎	0	1 (0.1) [0.1]
胃食道逆流性疾患	2 (0.5) [0.5]	6 (0.8) [0.8]
歯肉痛	0	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)		
歯肉腫脹	0	1 (0.1) [0.1]
痔出血	0	1 (0.1) [0.1]
痔核	2 (0.5) [0.5]	9 (1.3) [1.2]
胃酸過多	0	1 (0.1) [0.1]
大腸穿孔	1 (0.3) [0.3]	0
大腸ポリープ	0	1 (0.1) [0.1]
口唇乾燥	0	1 (0.1) [0.1]
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.1) [0.2]
悪心	9 (2.4) [2.3]	7 (1.0) [1.0]
嚥下痛	0	1 (0.1) [0.1]
食道潰瘍	0	1 (0.1) [0.2]
口腔内痛	0	2 (0.3) [0.3]
膵炎	0	1 (0.1) [0.1]
歯周病	0	1 (0.1) [0.1]
肛門周囲痛	0	3 (0.4) [0.5]
偽性ポリポーシス	0	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)		
直腸分泌物	1 (0.3) [0.2]	0
直腸異形成	0	1 (0.1) [0.1]
直腸ポリープ	0	1 (0.1) [0.1]
直腸しぶり	0	1 (0.1) [0.2]
口内炎	2 (0.5) [0.5]	5 (0.7) [0.7]
舌潰瘍	0	1 (0.1) [0.1]
歯の障害	0	1 (0.1) [0.1]
歯痛	0	1 (0.1) [0.1]
嘔吐	2 (0.5) [0.5]	2 (0.3) [0.3]
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (5.0) [4.7]	45 (6.3) [6.3]
医薬品副作用	0	1 (0.1) [0.1]
無力症	1 (0.3) [0.3]	5 (0.7) [0.7]
胸部不快感	1 (0.3) [0.2]	2 (0.3) [0.3]
胸痛	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
悪寒	2 (0.5) [0.5]	2 (0.3) [0.3]
顔面浮腫	0	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)		
疲労	5 (1.3) [1.3]	9 (1.3) [1.3]
異常感	0	1 (0.1) [0.2]
宿酔	1 (0.3) [0.2]	0
過形成	0	1 (0.1) [0.1]
インフルエンザ様疾患	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
注入部位反応	0	1 (0.1) [0.1]
倦怠感	0	3 (0.4) [0.4]
腫瘤	0	1 (0.1) [0.2]
小結節	0	1 (0.1) [0.1]
末梢性浮腫	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
疼痛	2 (0.5) [0.5]	0
末梢腫脹	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
偽ポリープ	0	1 (0.1) [0.1]
発熱	6 (1.6) [1.6]	18 (2.5) [2.5]
顔面腫脹	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
圧痛	0	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)		
ワクチン接種部位紅斑	1 (0.3) [0.3]	0
ワクチン接種部位疼痛	1 (0.3) [0.3]	0
肝胆道系障害	3 (0.8) [0.7]	4 (0.6) [0.6]
胆石症	0	1 (0.1) [0.1]
胆汁うっ滞	1 (0.3) [0.3]	0
薬物性肝障害	0	1 (0.1) [0.2]
肝機能異常	0	2 (0.3) [0.3]
高ビリルビン血症	1 (0.3) [0.3]	0
門脈血栓症	1 (0.3) [0.2]	0
免疫系障害	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
季節性アレルギー	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
感染症および寄生虫症	64 (16.9) [16.4]	142 (19.7) [19.8]
膿瘍	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
虫垂炎	0	2 (0.3) [0.3]
無症候性細菌尿	0	1 (0.1) [0.1]
細菌性膣症	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.2]

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
体部白癬	0	1 (0.1) [0.1]
ボレリア感染	0	1 (0.1) [0.1]
気管支炎	2 (0.5) [0.4]	1 (0.1) [0.1]
蜂巣炎	3 (0.8) [0.8]	0
条虫感染	0	1 (0.1) [0.1]
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3) [0.2]	0
結膜炎	1 (0.3) [0.3]	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.3) [0.3]	0
COVID-19肺炎	0	1 (0.1) [0.1]
膀胱炎	0	1 (0.1) [0.1]
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (0.1) [0.1]
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
デング熱	0	1 (0.1) [0.1]
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.1) [0.1]
耳感染	2 (0.5) [0.6]	1 (0.1) [0.1]
腸球菌感染	1 (0.3) [0.3]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
大腸菌感染	2 (0.5) [0.5]	0
毛包炎	2 (0.5) [0.5]	16 (2.2) [2.2]
真菌感染	1 (0.3) [0.3]	0
皮膚真菌感染	1 (0.3) [0.3]	0
せつ	0	1 (0.1) [0.1]
胃腸炎	3 (0.8) [0.8]	3 (0.4) [0.4]
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.1) [0.1]
陰部ヘルペス	0	3 (0.4) [0.4]
歯肉炎	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]
単純ヘルペス	0	3 (0.4) [0.4]
帯状疱疹	0	3 (0.4) [0.4]
播種性帯状疱疹	0	1 (0.1) [0.2]
麦粒腫	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
インフルエンザ	1 (0.3) [0.3]	6 (0.8) [0.8]
限局性感染	1 (0.3) [0.2]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
下気道感染	1 (0.3) [0.2]	0
ライム病	0	1 (0.1) [0.2]
筋膿瘍	1 (0.3) [0.3]	0
上咽頭炎	13 (3.4) [3.4]	31 (4.3) [4.3]
口腔真菌感染	0	1 (0.1) [0.1]
口腔ヘルペス	1 (0.3) [0.2]	9 (1.3) [1.3]
真菌性外耳炎	0	1 (0.1) [0.1]
中耳炎	0	2 (0.3) [0.3]
爪囲炎	0	1 (0.1) [0.1]
咽頭炎	2 (0.5) [0.5]	2 (0.3) [0.3]
肺炎	1 (0.3) [0.3]	3 (0.4) [0.4]
処置後感染	1 (0.3) [0.3]	0
歯髄炎	1 (0.3) [0.3]	0
膿疱	0	3 (0.4) [0.4]
腎盂腎炎	0	1 (0.1) [0.1]
膿尿	1 (0.3) [0.3]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
膿疱性皮疹	0	1 (0.1) [0.1]
RSウイルス感染	0	1 (0.1) [0.2]
気道感染	0	2 (0.3) [0.3]
ウイルス性気道感染	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]
鼻炎	1 (0.3) [0.2]	0
敗血症	0	1 (0.1) [0.2]
副鼻腔炎	2 (0.5) [0.5]	3 (0.4) [0.4]
足部白癬	0	1 (0.1) [0.1]
癜風	0	1 (0.1) [0.1]
歯膿瘍	0	1 (0.1) [0.1]
歯感染	0	2 (0.3) [0.3]
上気道感染	7 (1.9) [1.9]	16 (2.2) [2.2]
尿路感染	7 (1.9) [1.9]	7 (1.0) [1.0]
腟膿瘍	1 (0.3) [0.3]	0
ウイルス感染	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.1) [0.2]

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
ウイルス性上気道感染	0	2 (0.3) [0.3]
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]
外陰腟真菌感染	0	1 (0.1) [0.1]
創傷感染	1 (0.3) [0.2]	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (2.4) [2.1]	17 (2.4) [2.4]
偶発的過量投与	3 (0.8) [0.6]	1 (0.1) [0.2]
吻合部漏出	1 (0.3) [0.2]	0
挫傷	1 (0.3) [0.3]	5 (0.7) [0.7]
消化管ストーマ壊死	1 (0.3) [0.3]	0
手骨折	0	1 (0.1) [0.1]
損傷	0	1 (0.1) [0.1]
靭帯捻挫	2 (0.5) [0.5]	3 (0.4) [0.4]
肉離れ	0	1 (0.1) [0.2]
外傷後頚部症候群	0	1 (0.1) [0.1]
皮膚擦過傷	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]
皮膚裂傷	0	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)		
創傷	0	2 (0.3) [0.3]
創合併症	0	1 (0.1) [0.1]
臨床検査	26 (6.9) [7.0]	84 (11.7) [11.7]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1) [1.0]	7 (1.0) [1.0]
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0	1 (0.1) [0.1]
アミラーゼ増加	0	2 (0.3) [0.3]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.3) [1.3]	13 (1.8) [1.9]
血中アルカリホスファターゼ減少	0	1 (0.1) [0.2]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
血中ビリルビン増加	0	4 (0.6) [0.6]
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.1) [0.1]
血中クロール減少	0	1 (0.1) [0.1]
血中コレステロール増加	0	2 (0.3) [0.3]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.3) [1.4]	37 (5.1) [5.2]
血中クレアチニン増加	1 (0.3) [0.3]	3 (0.4) [0.4]
血中ブドウ糖増加	3 (0.8) [0.8]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)		
血中鉄減少	0	1 (0.1) [0.1]
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.1) [0.1]
血中マグネシウム減少	0	1 (0.1) [0.1]
血中リン減少	0	3 (0.4) [0.4]
尿中血陽性	0	1 (0.1) [0.1]
体温上昇	0	1 (0.1) [0.1]
心雑音	1 (0.3) [0.3]	0
クロストリジウム検査陽性	0	1 (0.1) [0.1]
尿中結晶陽性	1 (0.3) [0.3]	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.3) [1.3]	2 (0.3) [0.3]
糸球体濾過率減少	0	1 (0.1) [0.1]
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3) [0.3]	0
ヘモグロビン減少	3 (0.8) [0.8]	1 (0.1) [0.1]
肝酵素上昇	0	2 (0.3) [0.3]
高比重リポ蛋白増加	0	1 (0.1) [0.1]
眼圧上昇	0	2 (0.3) [0.3]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)		
リパーゼ増加	0	1 (0.1) [0.1]
肝機能検査値上昇	1 (0.3) [0.3]	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.1) [0.1]
リンパ球数減少	0	5 (0.7) [0.7]
リンパ球数増加	0	3 (0.4) [0.4]
リンパ球百分率減少	0	4 (0.6) [0.6]
リンパ球百分率増加	0	1 (0.1) [0.1]
好中球数減少	0	20 (2.8) [2.8]
好中球数増加	0	2 (0.3) [0.3]
好中球百分率増加	0	1 (0.1) [0.1]
血小板数減少	0	1 (0.1) [0.1]
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.1) [0.1]
尿中蛋白陽性	4 (1.1) [1.0]	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.1) [0.1]
尿検査異常	1 (0.3) [0.3]	0
尿中ケトン体陽性	1 (0.3) [0.3]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)		
ビタミンD減少	1 (0.3) [0.3]	0
体重減少	2 (0.5) [0.5]	0
体重増加	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
白血球数減少	1 (0.3) [0.3]	12 (1.7) [1.6]
白血球数増加	0	3 (0.4) [0.4]
代謝および栄養障害	16 (4.2) [4.0]	13 (1.8) [1.8]
食欲減退	3 (0.8) [0.7]	1 (0.1) [0.1]
脱水	1 (0.3) [0.3]	0
糖尿病	1 (0.3) [0.3]	0
葉酸欠乏	0	1 (0.1) [0.1]
痛風	0	1 (0.1) [0.1]
高コレステロール血症	1 (0.3) [0.3]	0
高血糖	2 (0.5) [0.5]	1 (0.1) [0.2]
高カリウム血症	0	1 (0.1) [0.1]
高脂血症	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
高トリグリセリド血症	1 (0.3) [0.3]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
代謝および栄養障害 (Cont.)		
高尿酸血症	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
低アルブミン血症	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
低カリウム血症	0	1 (0.1) [0.1]
低ナトリウム血症	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
低リン酸血症	2 (0.5) [0.4]	1 (0.1) [0.1]
食欲亢進	0	1 (0.1) [0.1]
鉄欠乏	3 (0.8) [0.8]	0
栄養障害	0	1 (0.1) [0.1]
ビタミンB12欠乏	0	1 (0.1) [0.1]
筋骨格系および結合組織障害	41 (10.8) [10.6]	42 (5.8) [5.9]
関節痛	11 (2.9) [3.0]	10 (1.4) [1.4]
関節炎	1 (0.3) [0.3]	3 (0.4) [0.4]
関節障害	5 (1.3) [1.3]	3 (0.4) [0.4]
背部痛	3 (0.8) [0.7]	5 (0.7) [0.7]
滑液包炎	1 (0.3) [0.3]	0
尾骨痛	0	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)		
肋軟骨炎	0	1 (0.1) [0.1]
側腹部痛	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
関節腫脹	2 (0.5) [0.5]	0
筋拘縮	0	1 (0.1) [0.1]
筋不快感	1 (0.3) [0.2]	0
筋障害	0	1 (0.1) [0.1]
筋痙縮	5 (1.3) [1.3]	2 (0.3) [0.3]
筋緊張	0	1 (0.1) [0.1]
筋骨格系胸痛	0	1 (0.1) [0.1]
筋骨格不快感	0	1 (0.1) [0.1]
筋骨格痛	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
筋骨格硬直	0	2 (0.3) [0.3]
筋肉痛	2 (0.5) [0.5]	2 (0.3) [0.3]
筋炎	1 (0.3) [0.3]	0
頚部痛	1 (0.3) [0.3]	0
変形性関節症	1 (0.3) [0.3]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)		
骨減少症	1 (0.3) [0.3]	0
骨粗鬆症	0	2 (0.3) [0.3]
四肢痛	6 (1.6) [1.4]	2 (0.3) [0.3]
病的骨折	0	1 (0.1) [0.1]
多発性関節炎	1 (0.3) [0.2]	0
脊椎痛	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
脊椎関節障害	2 (0.5) [0.5]	1 (0.1) [0.1]
顎関節症候群	0	1 (0.1) [0.2]
腱炎	0	1 (0.1) [0.1]
弾発指	0	1 (0.1) [0.1]
開口障害	1 (0.3) [0.3]	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	4 (0.6) [0.5]
神経節腫	0	1 (0.1) [0.1]
皮膚乳頭腫	0	2 (0.3) [0.3]
子宮平滑筋腫	0	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
神経系障害	23 (6.1) [5.8]	42 (5.8) [5.9]
灼熱感	0	1 (0.1) [0.1]
脳虚血	0	1 (0.1) [0.1]
浮動性めまい	1 (0.3) [0.2]	6 (0.8) [0.8]
頭痛	18 (4.8) [4.5]	26 (3.6) [3.7]
感覚鈍麻	0	2 (0.3) [0.3]
片頭痛	2 (0.5) [0.5]	1 (0.1) [0.1]
神経痛	0	1 (0.1) [0.2]
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.1) [0.1]
錯感覚	0	2 (0.3) [0.3]
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.1) [0.1]
失神寸前の状態	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
傾眠	0	1 (0.1) [0.1]
失神	1 (0.3) [0.3]	0
味覚障害	0	1 (0.1) [0.1]
緊張性頭痛	1 (0.3) [0.2]	0
振戦	0	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
精神障害	14 (3.7) [3.7]	13 (1.8) [1.8]
急性精神病	0	1 (0.1) [0.1]
感情障害	0	1 (0.1) [0.2]
不安	7 (1.9) [1.8]	3 (0.4) [0.4]
うつ病	2 (0.5) [0.5]	1 (0.1) [0.1]
不眠症	5 (1.3) [1.3]	3 (0.4) [0.4]
リビドー減退	0	1 (0.1) [0.1]
悪夢	0	1 (0.1) [0.1]
パニック発作	1 (0.3) [0.3]	0
睡眠障害	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]
腎および尿路障害	4 (1.1) [1.0]	12 (1.7) [1.7]
膀胱痛	1 (0.3) [0.2]	0
慢性腎臓病	0	2 (0.3) [0.3]
排尿困難	0	2 (0.3) [0.3]
血尿	1 (0.3) [0.3]	0
排尿異常	0	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
腎および尿路障害 (Cont.)		
腎結石症	0	2 (0.3) [0.3]
頻尿	1 (0.3) [0.2]	2 (0.3) [0.3]
蛋白尿	2 (0.5) [0.6]	1 (0.1) [0.1]
腎仙痛	0	2 (0.3) [0.3]
尿管結石症	0	1 (0.1) [0.1]
生殖系および乳房障害	0	10 (1.4) [1.4]
無月経	0	1 (0.1) [0.1]
良性前立腺肥大症	0	1 (0.1) [0.1]
月経困難症	0	1 (0.1) [0.1]
不規則月経	0	2 (0.3) [0.3]
精液変色	0	2 (0.3) [0.3]
精嚢腺炎	0	1 (0.1) [0.1]
精索静脈瘤	0	1 (0.1) [0.1]
外陰腟不快感	0	1 (0.1) [0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (4.8) [4.8]	25 (3.5) [3.5]
カタル	1 (0.3) [0.3]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)		
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3) [0.3]	0
咳嗽	5 (1.3) [1.3]	8 (1.1) [1.1]
嚢胞性肺疾患	0	1 (0.1) [0.1]
横隔膜痛	1 (0.3) [0.3]	0
咽喉乾燥	0	1 (0.1) [0.1]
呼吸困難	0	3 (0.4) [0.4]
鼻閉	1 (0.3) [0.3]	0
口腔咽頭痛	2 (0.5) [0.5]	7 (1.0) [1.0]
副鼻腔不快感	1 (0.3) [0.3]	0
咽頭紅斑	0	1 (0.1) [0.1]
胸膜障害	1 (0.3) [0.3]	0
肺臓炎	1 (0.3) [0.3]	0
気胸	1 (0.3) [0.2]	0
湿性咳嗽	0	1 (0.1) [0.1]
肺塞栓症	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.2]
肺腫瘤	2 (0.5) [0.6]	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)		
気道うっ血	0	1 (0.1) [0.1]
アレルギー性鼻炎	0	2 (0.3) [0.3]
低音性連続性ラ音	0	1 (0.1) [0.2]
副鼻腔うっ血	3 (0.8) [0.8]	0
副鼻腔障害	0	1 (0.1) [0.1]
上気道の炎症	1 (0.3) [0.3]	0
上気道咳症候群	1 (0.3) [0.3]	0
皮膚および皮下組織障害	22 (5.8) [5.9]	89 (12.4) [12.4]
ざ瘡	4 (1.1) [1.1]	40 (5.6) [5.5]
脱毛症	0	4 (0.6) [0.6]
アンドロゲン性脱毛症	0	1 (0.1) [0.1]
皮膚炎	1 (0.3) [0.3]	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3) [0.3]	5 (0.7) [0.7]
接触皮膚炎	1 (0.3) [0.2]	0
皮膚乾燥	2 (0.5) [0.5]	0
異汗性湿疹	1 (0.3) [0.3]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)		
斑状出血	0	2 (0.3) [0.3]
湿疹	3 (0.8) [0.8]	2 (0.3) [0.3]
多形紅斑	0	1 (0.1) [0.1]
多汗症	1 (0.3) [0.3]	0
過角化	0	1 (0.1) [0.1]
汗疹	0	1 (0.1) [0.1]
寝汗	1 (0.3) [0.3]	0
皮膚疼痛	0	2 (0.3) [0.3]
丘疹	0	3 (0.4) [0.4]
光線過敏性反応	0	1 (0.1) [0.1]
そう痒症	6 (1.6) [1.6]	3 (0.4) [0.4]
壊疽性膿皮症	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
発疹	2 (0.5) [0.5]	17 (2.4) [2.4]
紅斑性皮疹	1 (0.3) [0.3]	0
毛孔性皮疹	0	1 (0.1) [0.2]
斑状皮疹	0	1 (0.1) [0.1]

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)		
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.1) [0.1]
丘疹性皮疹	0	4 (0.6) [0.5]
脂漏性皮膚炎	0	4 (0.6) [0.5]
皮膚変色	0	1 (0.1) [0.1]
皮膚剥脱	0	1 (0.1) [0.1]
皮膚亀裂	0	1 (0.1) [0.2]
皮膚病変	0	1 (0.1) [0.1]
皮膚線条	0	1 (0.1) [0.1]
尋常性白斑	1 (0.3) [0.3]	0
血管障害	9 (2.4) [2.4]	10 (1.4) [1.4]
動脈硬化症	0	1 (0.1) [0.1]
深部静脈血栓症	0	1 (0.1) [0.2]
潮紅	1 (0.3) [0.3]	0
血腫	1 (0.3) [0.3]	0
ほてり	0	1 (0.1) [0.1]
高血圧	3 (0.8) [0.8]	7 (1.0) [1.0]

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]
血管障害 (Cont.)		
低血圧	1 (0.3) [0.2]	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.3) [0.3]	0
末梢冷感	1 (0.3) [0.3]	0
レイノー現象	0	1 (0.1) [0.1]
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3) [0.3]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-16.

[redacted]20[redacted] 11:03 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 26

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
Any adverse event	199 (52.6) [52.2]	398 (55.4) [55.5]	
ざ瘡	4 (1.1) [1.1]	40 (5.6) [5.5]	4.4 (2.4, 6.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.3) [1.4]	37 (5.1) [5.2]	3.8 (1.7, 5.9)
上咽頭炎	13 (3.4) [3.4]	31 (4.3) [4.3]	1.0 (-1.4, 3.4)
頭痛	18 (4.8) [4.5]	26 (3.6) [3.7]	-0.8 (-3.4, 1.7)
貧血	16 (4.2) [4.2]	22 (3.1) [3.0]	-1.2 (-3.6, 1.3)
好中球数減少	0	20 (2.8) [2.8]	2.8 (1.4, 4.1)
発熱	6 (1.6) [1.6]	18 (2.5) [2.5]	0.9 (-0.9, 2.7)
発疹	2 (0.5) [0.5]	17 (2.4) [2.4]	1.8 (0.3, 3.3)
上気道感染	7 (1.9) [1.9]	16 (2.2) [2.2]	0.3 (-1.6, 2.1)
毛包炎	2 (0.5) [0.5]	16 (2.2) [2.2]	1.7 (0.3, 3.1)
潰瘍性大腸炎	35 (9.3) [9.2]	13 (1.8) [1.9]	-7.3 (-10.4, -4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.3) [1.3]	13 (1.8) [1.9]	0.5 (-1.1, 2.2)
好中球減少症	1 (0.3) [0.3]	13 (1.8) [1.8]	1.5 (0.3, 2.8)
白血球数減少	1 (0.3) [0.3]	12 (1.7) [1.6]	1.4 (0.1, 2.6)
腹痛	3 (0.8) [0.7]	11 (1.5) [1.6]	0.8 (-0.6, 2.2)
便秘	3 (0.8) [0.7]	11 (1.5) [1.5]	0.8 (-0.6, 2.1)

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
リンパ球減少症	2 (0.5) [0.5]	11 (1.5) [1.5]	1.0 (-0.3, 2.3)
関節痛	11 (2.9) [3.0]	10 (1.4) [1.4]	-1.6 (-3.6, 0.4)
疲労	5 (1.3) [1.3]	9 (1.3) [1.3]	-0.0 (-1.5, 1.5)
痔核	2 (0.5) [0.5]	9 (1.3) [1.2]	0.7 (-0.5, 1.9)
口腔ヘルペス	1 (0.3) [0.2]	9 (1.3) [1.3]	1.1 (-0.0, 2.1)
咳嗽	5 (1.3) [1.3]	8 (1.1) [1.1]	-0.2 (-1.7, 1.3)
悪心	9 (2.4) [2.3]	7 (1.0) [1.0]	-1.4 (-3.1, 0.4)
尿路感染	7 (1.9) [1.9]	7 (1.0) [1.0]	-1.0 (-2.6, 0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1) [1.0]	7 (1.0) [1.0]	-0.1 (-1.4, 1.3)
高血圧	3 (0.8) [0.8]	7 (1.0) [1.0]	0.1 (-1.2, 1.4)
口腔咽頭痛	2 (0.5) [0.5]	7 (1.0) [1.0]	0.4 (-0.8, 1.6)
胃食道逆流性疾患	2 (0.5) [0.5]	6 (0.8) [0.8]	0.3 (-0.9, 1.4)
腹部膨満	1 (0.3) [0.3]	6 (0.8) [0.8]	0.6 (-0.5, 1.6)
浮動性めまい	1 (0.3) [0.2]	6 (0.8) [0.8]	0.6 (-0.3, 1.6)
インフルエンザ	1 (0.3) [0.3]	6 (0.8) [0.8]	0.5 (-0.5, 1.6)
上腹部痛	3 (0.8) [0.8]	5 (0.7) [0.7]	-0.1 (-1.4, 1.1)
背部痛	3 (0.8) [0.7]	5 (0.7) [0.7]	-0.1 (-1.3, 1.1)

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
口内炎	2 (0.5) [0.5]	5 (0.7) [0.7]	0.2 (-1.0, 1.3)
無力症	1 (0.3) [0.3]	5 (0.7) [0.7]	0.4 (-0.6, 1.4)
挫傷	1 (0.3) [0.3]	5 (0.7) [0.7]	0.4 (-0.6, 1.4)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3) [0.3]	5 (0.7) [0.7]	0.4 (-0.6, 1.4)
白血球減少症	1 (0.3) [0.3]	5 (0.7) [0.7]	0.4 (-0.6, 1.4)
下痢	0	5 (0.7) [0.7]	0.7 (-0.1, 1.6)
リンパ球数減少	0	5 (0.7) [0.7]	0.7 (-0.2, 1.5)
アフタ性潰瘍	2 (0.5) [0.5]	4 (0.6) [0.5]	0.0 (-1.1, 1.1)
消化不良	2 (0.5) [0.5]	4 (0.6) [0.5]	-0.0 (-1.1, 1.1)
裂肛	1 (0.3) [0.3]	4 (0.6) [0.5]	0.3 (-0.7, 1.2)
脱毛症	0	4 (0.6) [0.6]	0.6 (-0.2, 1.4)
血中ビリルビン増加	0	4 (0.6) [0.6]	0.6 (-0.2, 1.4)
リンパ球百分率減少	0	4 (0.6) [0.6]	0.6 (-0.2, 1.4)
丘疹性皮疹	0	4 (0.6) [0.5]	0.5 (-0.2, 1.3)
脂漏性皮膚炎	0	4 (0.6) [0.5]	0.5 (-0.2, 1.3)
不安	7 (1.9) [1.8]	3 (0.4) [0.4]	-1.4 (-3.0, 0.1)
そう痒症	6 (1.6) [1.6]	3 (0.4) [0.4]	-1.2 (-2.6, 0.3)

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
関節障害	5 (1.3) [1.3]	3 (0.4) [0.4]	-0.9 (-2.3, 0.5)
鼓腸	5 (1.3) [1.2]	3 (0.4) [0.4]	-0.8 (-2.1, 0.5)
不眠症	5 (1.3) [1.3]	3 (0.4) [0.4]	-0.9 (-2.2, 0.5)
動悸	5 (1.3) [1.2]	3 (0.4) [0.4]	-0.8 (-2.1, 0.5)
胃腸炎	3 (0.8) [0.8]	3 (0.4) [0.4]	-0.4 (-1.6, 0.8)
靭帯捻挫	2 (0.5) [0.5]	3 (0.4) [0.4]	-0.1 (-1.1, 0.9)
副鼻腔炎	2 (0.5) [0.5]	3 (0.4) [0.4]	-0.1 (-1.1, 0.9)
関節炎	1 (0.3) [0.3]	3 (0.4) [0.4]	0.1 (-0.8, 1.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.3) [0.3]	3 (0.4) [0.4]	0.2 (-0.8, 1.1)
肺炎	1 (0.3) [0.3]	3 (0.4) [0.4]	0.1 (-0.8, 1.1)
血中リン減少	0	3 (0.4) [0.4]	0.4 (-0.3, 1.2)
呼吸困難	0	3 (0.4) [0.4]	0.4 (-0.3, 1.2)
陰部ヘルペス	0	3 (0.4) [0.4]	0.4 (-0.3, 1.2)
単純ヘルペス	0	3 (0.4) [0.4]	0.4 (-0.3, 1.2)
帯状疱疹	0	3 (0.4) [0.4]	0.4 (-0.3, 1.2)
リンパ球数増加	0	3 (0.4) [0.4]	0.4 (-0.3, 1.2)
倦怠感	0	3 (0.4) [0.4]	0.4 (-0.3, 1.2)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
丘疹	0	3 (0.4) [0.4]	0.4 (-0.3, 1.2)
肛門周囲痛	0	3 (0.4) [0.5]	0.5 (-0.3, 1.3)
膿疱	0	3 (0.4) [0.4]	0.4 (-0.3, 1.2)
白血球数増加	0	3 (0.4) [0.4]	0.4 (-0.3, 1.2)
四肢痛	6 (1.6) [1.4]	2 (0.3) [0.3]	-1.1 (-2.5, 0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.3) [1.3]	2 (0.3) [0.3]	-1.0 (-2.4, 0.3)
筋痙縮	5 (1.3) [1.3]	2 (0.3) [0.3]	-1.0 (-2.3, 0.3)
湿疹	3 (0.8) [0.8]	2 (0.3) [0.3]	-0.5 (-1.7, 0.6)
悪寒	2 (0.5) [0.5]	2 (0.3) [0.3]	-0.2 (-1.2, 0.8)
筋肉痛	2 (0.5) [0.5]	2 (0.3) [0.3]	-0.3 (-1.3, 0.8)
咽頭炎	2 (0.5) [0.5]	2 (0.3) [0.3]	-0.2 (-1.2, 0.8)
嘔吐	2 (0.5) [0.5]	2 (0.3) [0.3]	-0.2 (-1.2, 0.8)
下腹部痛	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]	0.0 (-0.9, 0.9)
腹部圧痛	1 (0.3) [0.2]	2 (0.3) [0.3]	0.1 (-0.7, 1.0)
胸部不快感	1 (0.3) [0.2]	2 (0.3) [0.3]	0.1 (-0.7, 0.9)
歯肉炎	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]	0.0 (-0.9, 0.9)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]	-0.0 (-0.9, 0.9)

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.
SSA = Study-size adjusted.
[A] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
頻尿	1 (0.3) [0.2]	2 (0.3) [0.3]	0.1 (-0.7, 0.9)
ウイルス性気道感染	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]	-0.0 (-0.9, 0.9)
皮膚擦過傷	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]	0.0 (-0.9, 0.9)
睡眠障害	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]	0.0 (-0.9, 0.9)
霧視	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]	0.0 (-0.9, 0.9)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3) [0.3]	2 (0.3) [0.3]	-0.0 (-0.9, 0.9)
アミラーゼ増加	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
虫垂炎	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
血中コレステロール増加	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
慢性腎臓病	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
結膜出血	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
ドライアイ	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
口内乾燥	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
排尿困難	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
斑状出血	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
食中毒	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
肝酵素上昇	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
肝機能異常	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
感覚鈍麻	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
眼圧上昇	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
不規則月経	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
筋骨格硬直	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
腎結石症	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
好中球数増加	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
口腔内痛	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
骨粗鬆症	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
中耳炎	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
皮膚疼痛	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
錯感覚	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
腎仙痛	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
気道感染	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
アレルギー性鼻炎	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
精液変色	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
皮膚乳頭腫	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
耳鳴	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
歯感染	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
ウイルス性上気道感染	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
創傷	0	2 (0.3) [0.3]	0.3 (-0.4, 1.0)
偶発的過量投与	3 (0.8) [0.6]	1 (0.1) [0.2]	-0.4 (-1.4, 0.5)
食欲減退	3 (0.8) [0.7]	1 (0.1) [0.1]	-0.5 (-1.6, 0.5)
ヘモグロビン減少	3 (0.8) [0.8]	1 (0.1) [0.1]	-0.7 (-1.8, 0.4)
気管支炎	2 (0.5) [0.4]	1 (0.1) [0.1]	-0.3 (-1.1, 0.6)
うつ病	2 (0.5) [0.5]	1 (0.1) [0.1]	-0.4 (-1.4, 0.6)
耳感染	2 (0.5) [0.6]	1 (0.1) [0.1]	-0.4 (-1.4, 0.6)
高血糖	2 (0.5) [0.5]	1 (0.1) [0.2]	-0.3 (-1.2, 0.6)
低リン酸血症	2 (0.5) [0.4]	1 (0.1) [0.1]	-0.3 (-1.1, 0.6)
片頭痛	2 (0.5) [0.5]	1 (0.1) [0.1]	-0.4 (-1.4, 0.6)
蛋白尿	2 (0.5) [0.6]	1 (0.1) [0.1]	-0.4 (-1.4, 0.6)
肺腫瘤	2 (0.5) [0.6]	1 (0.1) [0.1]	-0.4 (-1.4, 0.6)
脊椎関節障害	2 (0.5) [0.5]	1 (0.1) [0.1]	-0.4 (-1.4, 0.6)
膿瘍	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-0.8, 0.7)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
細菌性膣症	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.2]	-0.1 (-1.0, 0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-0.8, 0.7)
胸痛	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-0.8, 0.7)
齲歯	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)
側腹部痛	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-0.8, 0.7)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)
麦粒腫	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.2]	-0.1 (-1.0, 0.7)
高脂血症	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-0.8, 0.7)
高尿酸血症	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)
低アルブミン血症	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)
低ナトリウム血症	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-0.8, 0.7)
筋骨格痛	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-0.8, 0.7)
末梢性浮腫	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)
末梢腫脹	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-0.8, 0.7)
失神寸前の状態	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
肺塞栓症	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.2]	-0.1 (-1.0, 0.7)
壊疽性膿皮症	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)
季節性アレルギー	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)
脊椎痛	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)
突発性難聴	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)
顔面腫脹	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)
回転性めまい	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.2]	-0.1 (-1.0, 0.7)
ウイルス感染	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-0.8, 0.7)
体重増加	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	-0.1 (-1.0, 0.7)
急性精神病	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
医薬品副作用	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
感情障害	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
無月経	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
肛門潰瘍	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
アンドロゲン性脱毛症	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
肛門直腸不快感	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
動脈硬化症	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
眼精疲労	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
無症候性細菌尿	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
眼瞼炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
血中アルカリホスファターゼ減少	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
血中クロール減少	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
血中鉄減少	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
失血性貧血	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
血中マグネシウム減少	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
尿中血陽性	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
体温上昇	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
体部白癬	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
ボレリア感染	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
灼熱感	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
白内障	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
脳虚血	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
条虫感染	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
胆石症	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
クロストリジウム検査陽性	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
尾骨痛	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
肋軟骨炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
COVID-19肺炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
クッシング様症状	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
嚢胞性肺疾患	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
膀胱炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
深部静脈血栓症	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
デング熱	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
血性下痢	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
薬物性肝障害	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
咽喉乾燥	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
月経困難症	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
嚥下障害	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
耳不快感	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
おくび	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
多形紅斑	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
眼出血	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
眼瞼刺激	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
眼瞼肥厚	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
顔面浮腫	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
異常感	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
葉酸欠乏	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
排便回数増加	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
せつ	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
神経節腫	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
びらん性胃炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
歯肉痛	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
歯肉腫脹	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
糸球体濾過率減少	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
痛風	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
痔出血	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
手骨折	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
播種性帯状疱疹	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
高比重リポ蛋白増加	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
ほてり	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
胃酸過多	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
高カリウム血症	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
過角化	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
過形成	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
聴力低下	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
低カリウム血症	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
食欲亢進	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
注入部位反応	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
損傷	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
角膜炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
大腸ポリープ	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
白血球増加症	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
リビド一減退	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
口唇乾燥	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
リパーゼ増加	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
ライム病	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
リンパ節痛	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
リンパ球百分率増加	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
栄養障害	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
腫瘤	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
メニエール病	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
排尿異常	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
汗疹	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
筋拘縮	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
筋障害	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
肉離れ	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
筋緊張	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
筋骨格不快感	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
神経痛	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
好中球百分率増加	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
悪夢	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
小結節	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
眼充血	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
高眼圧症	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
嚥下痛	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
食道潰瘍	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
口腔真菌感染	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
真菌性外耳炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
膵炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
爪囲炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
病的骨折	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
心膜炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
歯周病	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
咽頭紅斑	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
光線過敏性反応	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
血小板数減少	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
外傷後頚部症候群	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
湿性咳嗽	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
偽ポリープ	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
偽性ポリポーシス	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
腎盂腎炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
毛孔性皮疹	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
斑状皮疹	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
膿疱性皮疹	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
レイノー現象	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
直腸異形成	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
直腸ポリープ	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
直腸しぶり	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
RSウイルス感染	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
気道うっ血	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
低音性連続性ラ音	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
精嚢腺炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
敗血症	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
副鼻腔障害	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
皮膚変色	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
皮膚剥脱	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
皮膚亀裂	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
皮膚裂傷	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
皮膚病変	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
皮膚線条	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
傾眠	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
味覚障害	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
顎関節症候群	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
圧痛	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
腱炎	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
血小板減少症	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
足部白癬	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
癜風	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
舌潰瘍	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
歯膿瘍	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
歯の障害	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
歯痛	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
振戦	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
弾発指	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
尿管結石症	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
精索静脈瘤	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.1) [0.2]	0.2 (-0.5, 0.8)
ビタミンB12欠乏	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
外陰腟不快感	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
創合併症	0	1 (0.1) [0.1]	0.1 (-0.5, 0.8)
尿中蛋白陽性	4 (1.1) [1.0]	0	-1.0 (-2.2, 0.1)
血中ブドウ糖増加	3 (0.8) [0.8]	0	-0.8 (-1.9, 0.3)
蜂巣炎	3 (0.8) [0.8]	0	-0.8 (-1.8, 0.3)
大腸炎	3 (0.8) [0.7]	0	-0.7 (-1.8, 0.3)
鉄欠乏	3 (0.8) [0.8]	0	-0.8 (-1.8, 0.3)
副鼻腔うっ血	3 (0.8) [0.8]	0	-0.8 (-1.9, 0.3)
便意切迫	2 (0.5) [0.5]	0	-0.5 (-1.4, 0.4)
皮膚乾燥	2 (0.5) [0.5]	0	-0.5 (-1.5, 0.4)
大腸菌感染	2 (0.5) [0.5]	0	-0.5 (-1.5, 0.4)

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.
SSA = Study-size adjusted.
[A] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
関節腫脹	2 (0.5) [0.5]	0	-0.5 (-1.3, 0.4)
疼痛	2 (0.5) [0.5]	0	-0.5 (-1.3, 0.4)
頻脈	2 (0.5) [0.5]	0	-0.5 (-1.5, 0.4)
体重減少	2 (0.5) [0.5]	0	-0.5 (-1.4, 0.4)
腹部不快感	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
肛門の炎症	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
吻合部漏出	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
膀胱痛	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
滑液包炎	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
心雑音	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
カタル	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
胆汁うっ滞	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
結膜炎	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
ウイルス性結膜炎	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
尿中結晶陽性	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
脱水	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
皮膚炎	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
接触皮膚炎	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
糖尿病	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
横隔膜痛	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
横隔膜ヘルニア	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
排便困難	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
異汗性湿疹	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
耳痛	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
腸球菌感染	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
好酸球増加症	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
眼のアレルギー	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
糞塊	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
潮紅	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
真菌感染	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
皮膚真菌感染	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
消化管ストーマ壊死	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
血腫	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
血尿	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
宿酔	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
高ビリルビン血症	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
高コレステロール血症	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
多汗症	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
高トリグリセリド血症	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
低血圧	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
流涙増加	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
大腸穿孔	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
肝機能検査値上昇	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
限局性感染	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
下気道感染	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
筋膿瘍	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
筋不快感	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
筋炎	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
鼻閉	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
頚部痛	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
寝汗	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
正球性貧血	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
眼部不快感	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
変形性関節症	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
骨減少症	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
パニック発作	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
副鼻腔不快感	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
骨盤静脈血栓症	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
末梢冷感	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
胸膜障害	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
肺臓炎	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
気胸	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
多発性関節炎	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
門脈血栓症	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
処置後感染	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
翼状片	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
歯髄炎	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
膿尿	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
紅斑性皮疹	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
直腸分泌物	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
鼻炎	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
洞性不整脈	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
上室性期外収縮	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
失神	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
緊張性頭痛	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)
血小板増加症	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
開口障害	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
上気道の炎症	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
上気道咳症候群	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
尿検査異常	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
尿中ケトン体陽性	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=378) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=719) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
ワクチン接種部位紅斑	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
ワクチン接種部位疼痛	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
膣膿瘍	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
ビタミンD減少	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
尋常性白斑	1 (0.3) [0.3]	0	-0.3 (-1.1, 0.5)
創傷感染	1 (0.3) [0.2]	0	-0.2 (-0.9, 0.5)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-17.

[redacted]20[redacted] 16:56 [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]
Any adverse event	24 (42.9) [43.4]	70 (59.8) [59.9]
血液およびリンパ系障害	4 (7.1) [8.0]	14 (12.0) [11.9]
貧血	4 (7.1) [8.0]	3 (2.6) [2.5]
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.9) [0.8]
白血球減少症	0	2 (1.7) [1.6]
リンパ球減少症	0	3 (2.6) [2.5]
好中球減少症	0	7 (6.0) [6.1]
耳および迷路障害	0	2 (1.7) [1.6]
メニエール病	0	1 (0.9) [0.8]
回転性めまい	0	1 (0.9) [0.8]
眼障害	1 (1.8) [1.6]	1 (0.9) [0.9]
結膜出血	0	1 (0.9) [0.9]
翼状片	1 (1.8) [1.6]	0
胃腸障害	11 (19.6) [20.0]	17 (14.5) [14.5]
肛門の炎症	1 (1.8) [2.0]	0
潰瘍性大腸炎	7 (12.5) [13.2]	2 (1.7) [1.6]

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)		
便秘	1 (1.8) [1.6]	4 (3.4) [3.4]
齲歯	1 (1.8) [1.6]	0
下痢	0	1 (0.9) [0.8]
歯肉腫脹	0	1 (0.9) [0.9]
痔核	0	2 (1.7) [1.7]
胃酸過多	0	1 (0.9) [0.9]
口唇乾燥	0	1 (0.9) [0.8]
悪心	1 (1.8) [2.0]	1 (0.9) [0.8]
膵炎	0	1 (0.9) [0.8]
歯周病	0	1 (0.9) [0.9]
肛門周囲痛	0	1 (0.9) [0.9]
口内炎	1 (1.8) [1.6]	5 (4.3) [4.4]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.4) [5.2]	7 (6.0) [6.1]
医薬品副作用	0	1 (0.9) [0.8]
胸痛	0	1 (0.9) [0.9]
倦怠感	0	1 (0.9) [0.8]

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)		
末梢性浮腫	1 (1.8) [1.6]	0
発熱	2 (3.6) [3.6]	5 (4.3) [4.4]
肝胆道系障害	1 (1.8) [2.0]	3 (2.6) [2.5]
薬物性肝障害	0	1 (0.9) [0.8]
肝機能異常	0	2 (1.7) [1.7]
門脈血栓症	1 (1.8) [2.0]	0
感染症および寄生虫症	5 (8.9) [9.2]	28 (23.9) [24.0]
膿瘍	1 (1.8) [2.0]	0
虫垂炎	0	1 (0.9) [0.8]
無症候性細菌尿	0	1 (0.9) [0.8]
気管支炎	0	1 (0.9) [0.9]
膀胱炎	0	1 (0.9) [0.8]
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (0.9) [0.9]
毛包炎	0	4 (3.4) [3.5]
胃腸炎	0	1 (0.9) [0.8]
歯肉炎	0	1 (0.9) [0.8]

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)		
単純ヘルペス	0	1 (0.9) [0.9]
帯状疱疹	0	1 (0.9) [0.8]
麦粒腫	0	1 (0.9) [0.8]
インフルエンザ	0	1 (0.9) [0.9]
上咽頭炎	3 (5.4) [5.2]	11 (9.4) [9.2]
口腔ヘルペス	0	2 (1.7) [1.8]
肺炎	0	1 (0.9) [0.9]
腎盂腎炎	0	1 (0.9) [0.9]
上気道感染	1 (1.8) [2.0]	2 (1.7) [1.7]
ウイルス感染	0	1 (0.9) [0.8]
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.9) [0.8]
創傷感染	1 (1.8) [2.0]	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8) [2.0]	1 (0.9) [0.8]
吻合部漏出	1 (1.8) [2.0]	0
皮膚裂傷	0	1 (0.9) [0.8]

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]
臨床検査	3 (5.4) [6.0]	17 (14.5) [14.7]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8) [2.0]	2 (1.7) [1.7]
アミラーゼ増加	0	2 (1.7) [1.7]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8) [2.0]	2 (1.7) [1.7]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.8) [2.0]	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5 (4.3) [4.4]
尿中血陽性	0	1 (0.9) [0.8]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8) [2.0]	1 (0.9) [0.9]
リパーゼ増加	0	1 (0.9) [0.8]
リンパ球数減少	0	1 (0.9) [0.8]
リンパ球数増加	0	2 (1.7) [1.6]
リンパ球百分率減少	0	1 (0.9) [0.8]
リンパ球百分率増加	0	1 (0.9) [0.8]
好中球数減少	0	7 (6.0) [6.1]
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.9) [0.8]
尿中蛋白陽性	1 (1.8) [2.0]	0
体重減少	1 (1.8) [2.0]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)		
白血球数減少	0	3 (2.6) [2.5]
白血球数増加	0	1 (0.9) [0.8]
代謝および栄養障害	2 (3.6) [3.6]	2 (1.7) [1.8]
食欲減退	1 (1.8) [2.0]	0
高尿酸血症	1 (1.8) [1.6]	1 (0.9) [0.9]
低アルブミン血症	1 (1.8) [2.0]	0
栄養障害	0	1 (0.9) [0.9]
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.4) [5.2]	6 (5.1) [5.2]
関節痛	1 (1.8) [2.0]	0
関節炎	0	2 (1.7) [1.8]
関節障害	1 (1.8) [1.6]	1 (0.9) [0.8]
側腹部痛	0	1 (0.9) [0.9]
筋骨格硬直	0	1 (0.9) [0.8]
筋肉痛	0	1 (0.9) [0.9]
変形性関節症	1 (1.8) [1.6]	0
弾発指	0	1 (0.9) [0.9]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.9) [0.8]
子宮平滑筋腫	0	1 (0.9) [0.8]
神経系障害	1 (1.8) [1.6]	8 (6.8) [6.8]
浮動性めまい	0	1 (0.9) [0.8]
頭痛	0	3 (2.6) [2.6]
神経痛	0	1 (0.9) [0.8]
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.9) [0.9]
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.9) [0.8]
失神寸前の状態	1 (1.8) [1.6]	1 (0.9) [0.8]
味覚障害	0	1 (0.9) [0.9]
精神障害	2 (3.6) [3.6]	0
不眠症	2 (3.6) [3.6]	0
腎および尿路障害	0	2 (1.7) [1.6]
慢性腎臓病	0	1 (0.9) [0.8]
蛋白尿	0	1 (0.9) [0.8]

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]
生殖系および乳房障害	0	1 (0.9) [0.9]
無月経	0	1 (0.9) [0.9]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.6) [4.0]	3 (2.6) [2.5]
口腔咽頭痛	0	3 (2.6) [2.5]
気胸	1 (1.8) [2.0]	0
上気道の炎症	1 (1.8) [2.0]	0
皮膚および皮下組織障害	6 (10.7) [11.1]	18 (15.4) [15.6]
ざ瘡	0	8 (6.8) [7.0]
脱毛症	0	1 (0.9) [0.8]
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.9) [0.8]
皮膚乾燥	1 (1.8) [2.0]	0
湿疹	2 (3.6) [3.6]	2 (1.7) [1.7]
多形紅斑	0	1 (0.9) [0.8]
皮膚疼痛	0	2 (1.7) [1.6]
そう痒症	2 (3.6) [3.9]	1 (0.9) [0.9]
壊疽性膿皮症	1 (1.8) [1.6]	0
発疹	0	1 (0.9) [0.9]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)		
脂漏性皮膚炎	0	2 (1.7) [1.8]
血管障害	2 (3.6) [4.0]	1 (0.9) [0.9]
ほてり	0	1 (0.9) [0.9]
高血圧	0	1 (0.9) [0.9]
低血圧	1 (1.8) [2.0]	0
末梢冷感	1 (1.8) [2.0]	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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-18.

[redacted]20[redacted] 16:56 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 7

TABLE 2.4 1.3.4 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
Any adverse event	24 (42.9) [43.4]	70 (59.8) [59.9]	
上咽頭炎	3 (5.4) [5.2]	11 (9.4) [9.2]	4.0 (-4.4, 12.5)
ざ瘡	0	8 (6.8) [7.0]	7.0 (1.1, 13.0)
好中球減少症	0	7 (6.0) [6.1]	6.1 (0.3, 11.8)
好中球数減少	0	7 (6.0) [6.1]	6.1 (0.3, 11.8)
発熱	2 (3.6) [3.6]	5 (4.3) [4.4]	0.8 (-6.3, 7.9)
口内炎	1 (1.8) [1.6]	5 (4.3) [4.4]	2.8 (-3.3, 8.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5 (4.3) [4.4]	4.4 (-0.9, 9.7)
便秘	1 (1.8) [1.6]	4 (3.4) [3.4]	1.7 (-4.1, 7.6)
毛包炎	0	4 (3.4) [3.5]	3.5 (-1.5, 8.6)
貧血	4 (7.1) [8.0]	3 (2.6) [2.5]	-5.5 (-13.3, 2.3)
頭痛	0	3 (2.6) [2.6]	2.6 (-2.2, 7.4)
リンパ球減少症	0	3 (2.6) [2.5]	2.5 (-2.2, 7.3)
口腔咽頭痛	0	3 (2.6) [2.5]	2.5 (-2.2, 7.3)
白血球数減少	0	3 (2.6) [2.5]	2.5 (-2.2, 7.3)
潰瘍性大腸炎	7 (12.5) [13.2]	2 (1.7) [1.6]	-11.5 (-20.9, -2.2)
湿疹	2 (3.6) [3.6]	2 (1.7) [1.7]	-1.9 (-8.4, 4.6)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8) [2.0]	2 (1.7) [1.7]	-0.3 (-5.9, 5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8) [2.0]	2 (1.7) [1.7]	-0.3 (-5.9, 5.3)
上気道感染	1 (1.8) [2.0]	2 (1.7) [1.7]	-0.2 (-6.0, 5.5)
アミラーゼ増加	0	2 (1.7) [1.7]	1.7 (-2.8, 6.2)
関節炎	0	2 (1.7) [1.8]	1.8 (-2.7, 6.3)
痔核	0	2 (1.7) [1.7]	1.7 (-2.8, 6.2)
肝機能異常	0	2 (1.7) [1.7]	1.7 (-2.8, 6.2)
白血球減少症	0	2 (1.7) [1.6]	1.6 (-2.8, 6.1)
リンパ球数増加	0	2 (1.7) [1.6]	1.6 (-2.8, 6.1)
口腔ヘルペス	0	2 (1.7) [1.8]	1.8 (-2.7, 6.3)
皮膚疼痛	0	2 (1.7) [1.6]	1.6 (-2.8, 6.0)
脂漏性皮膚炎	0	2 (1.7) [1.8]	1.8 (-2.7, 6.3)
そう痒症	2 (3.6) [3.9]	1 (0.9) [0.9]	-3.0 (-9.5, 3.5)
関節障害	1 (1.8) [1.6]	1 (0.9) [0.8]	-0.8 (-5.9, 4.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8) [2.0]	1 (0.9) [0.9]	-1.1 (-6.5, 4.2)
高尿酸血症	1 (1.8) [1.6]	1 (0.9) [0.9]	-0.7 (-5.9, 4.5)
悪心	1 (1.8) [2.0]	1 (0.9) [0.8]	-1.1 (-6.6, 4.4)

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.
SSA = Study-size adjusted.
[A] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
失神寸前の状態	1 (1.8) [1.6]	1 (0.9) [0.8]	-0.8 (-5.9, 4.3)
医薬品副作用	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
脱毛症	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
無月経	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
虫垂炎	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
無症候性細菌尿	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
尿中血陽性	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
気管支炎	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
胸痛	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
慢性腎臓病	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
結膜出血	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
膀胱炎	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
下痢	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 4.9)
浮動性めまい	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
薬物性肝障害	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 4.9)

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.
SSA = Study-size adjusted.
[A] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
多形紅斑	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
側腹部痛	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
胃腸炎	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
歯肉腫脹	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
歯肉炎	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 4.9)
単純ヘルペス	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
帯状疱疹	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
麦粒腫	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 4.9)
ほてり	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
胃酸過多	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
高血圧	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
インフルエンザ	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
口唇乾燥	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
リパーゼ増加	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
リンパ球数減少	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
リンパ球百分率減少	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 4.9)

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.
SSA = Study-size adjusted.
[A] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
リンパ球百分率増加	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
倦怠感	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
栄養障害	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
メニエール病	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 4.9)
筋骨格硬直	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
筋肉痛	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
神経痛	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 4.9)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
膵炎	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
歯周病	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
肺炎	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
肛門周囲痛	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
蛋白尿	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
腎盂腎炎	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
発疹	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
皮膚裂傷	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
味覚障害	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
弾発指	0	1 (0.9) [0.9]	0.9 (-3.3, 5.1)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
回転性めまい	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 4.9)
ウイルス感染	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
白血球数増加	0	1 (0.9) [0.8]	0.8 (-3.3, 5.0)
不眠症	2 (3.6) [3.6]	0	-3.6 (-9.6, 2.5)
膿瘍	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.1, 3.0)
肛門の炎症	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.2, 3.3)
吻合部漏出	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.1, 3.0)
関節痛	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.2, 3.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.1, 3.0)
食欲減退	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.2, 3.3)
齲歯	1 (1.8) [1.6]	0	-1.6 (-6.5, 3.3)
皮膚乾燥	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.2, 3.3)

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 1.3.4 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Placebo-Controlled Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=56) n (%) [SSA%]	UPA 45 mg QD (N=117) n (%) [SSA%]	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
低アルブミン血症	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.2, 3.3)
低血圧	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.1, 3.0)
末梢性浮腫	1 (1.8) [1.6]	0	-1.6 (-6.5, 3.3)
変形性関節症	1 (1.8) [1.6]	0	-1.6 (-6.5, 3.3)
末梢冷感	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.2, 3.3)
気胸	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.1, 3.0)
門脈血栓症	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.1, 3.0)
尿中蛋白陽性	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.1, 3.0)
翼状片	1 (1.8) [1.6]	0	-1.6 (-6.5, 3.3)
壊疽性膿皮症	1 (1.8) [1.6]	0	-1.6 (-6.5, 3.3)
上気道の炎症	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.2, 3.3)
体重減少	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.2, 3.3)
創傷感染	1 (1.8) [2.0]	0	-2.0 (-7.1, 3.0)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-19.

[redacted]20[redacted] 11:03 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 10

TABLE 2.4 2.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Extended Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
Any adverse event	90 (70.9)
血液およびリンパ系障害	16 (12.6)
貧血	12 (9.4)
リンパ球減少症	3 (2.4)
血小板減少症	1 (0.8)
心臓障害	3 (2.4)
動悸	2 (1.6)
心膜炎	1 (0.8)
耳および迷路障害	1 (0.8)
耳鳴	1 (0.8)
眼障害	2 (1.6)
結膜充血	1 (0.8)
ドライアイ	1 (0.8)
胃腸障害	23 (18.1)
腹部膨満	1 (0.8)
腹痛	4 (3.1)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 2.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Extended Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
胃腸障害 (Cont.)	
無酸症	1 (0.8)
裂肛	1 (0.8)
アフタ性潰瘍	1 (0.8)
潰瘍性大腸炎	7 (5.5)
便秘	2 (1.6)
下痢	1 (0.8)
消化不良	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	3 (2.4)
歯肉痛	1 (0.8)
痔出血	1 (0.8)
痔核	2 (1.6)
大腸ポリープ	1 (0.8)
悪心	1 (0.8)
口腔内痛	1 (0.8)
舌潰瘍	1 (0.8)
歯痛	1 (0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 2.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Extended Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (11.8)
無力症	1 (0.8)
胸部不快感	3 (2.4)
胸痛	1 (0.8)
悪寒	2 (1.6)
疲労	2 (1.6)
偽ポリープ	1 (0.8)
発熱	10 (7.9)
肝胆道系障害	1 (0.8)
胆石症	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	33 (26.0)
ボレリア感染	1 (0.8)
条虫感染	1 (0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8)
COVID-19	1 (0.8)
サイトメガロウイルス性大腸炎	1 (0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 2.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Extended Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
サイトメガロウイルス感染	1 (0.8)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.8)
耳感染	1 (0.8)
毛包炎	2 (1.6)
胃腸炎	2 (1.6)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8)
帯状疱疹	5 (3.9)
膿痂疹	1 (0.8)
インフルエンザ	2 (1.6)
上咽頭炎	7 (5.5)
口腔ヘルペス	1 (0.8)
咽頭炎	2 (1.6)
膿疱	2 (1.6)
気道感染	1 (0.8)
副鼻腔炎	1 (0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 2.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Extended Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
白癬感染	1 (0.8)
足部白癬	1 (0.8)
上気道感染	3 (2.4)
尿路感染	2 (1.6)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1)
挫傷	1 (0.8)
手骨折	1 (0.8)
損傷	1 (0.8)
靭帯捻挫	1 (0.8)
半月板損傷	1 (0.8)
肋骨骨折	1 (0.8)
臨床検査	22 (17.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)
血中コレステロール増加	1 (0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 2.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Extended Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
臨床検査 (Cont.)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (10.2)
血中トリグリセリド増加	1 (0.8)
体温上昇	1 (0.8)
クロストリジウム検査陽性	1 (0.8)
糸球体濾過率減少	1 (0.8)
ヘモグロビン減少	1 (0.8)
肝酵素上昇	2 (1.6)
リンパ球数減少	1 (0.8)
好中球数減少	4 (3.1)
体重増加	1 (0.8)
白血球数減少	2 (1.6)
代謝および栄養障害	7 (5.5)
葉酸欠乏	1 (0.8)
痛風	1 (0.8)
高コレステロール血症	1 (0.8)
高血糖	1 (0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 2.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Extended Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
代謝および栄養障害 (Cont.)	
高脂血症	1 (0.8)
高ナトリウム血症	1 (0.8)
高尿酸血症	1 (0.8)
低蛋白血症	1 (0.8)
ビタミンB12欠乏	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	9 (7.1)
関節痛	3 (2.4)
腸炎性関節炎	1 (0.8)
関節障害	1 (0.8)
背部痛	2 (1.6)
側腹部痛	1 (0.8)
筋緊張	1 (0.8)
腱炎	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.6)
神経節腫	1 (0.8)
皮膚乳頭腫	1 (0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 2.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Extended Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
神経系障害	9 (7.1)
浮動性めまい	1 (0.8)
頭痛	7 (5.5)
神経痛	1 (0.8)
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)
味覚障害	1 (0.8)
精神障害	7 (5.5)
不安	2 (1.6)
不安障害	1 (0.8)
うつ病	1 (0.8)
不眠症	3 (2.4)
腎および尿路障害	3 (2.4)
排尿困難	1 (0.8)
腎仙痛	1 (0.8)
尿管結石症	1 (0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 2.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Extended Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
生殖系および乳房障害	3 (2.4)
月経困難症	1 (0.8)
精嚢腺炎	1 (0.8)
外陰腟不快感	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (7.1)
咳嗽	3 (2.4)
口腔咽頭痛	2 (1.6)
湿性咳嗽	1 (0.8)
肺腫瘤	1 (0.8)
鼻痛	1 (0.8)
副鼻腔うっ血	1 (0.8)
副鼻腔障害	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	19 (15.0)
ざ瘡	8 (6.3)
脱毛症	3 (2.4)
アンドロゲン性脱毛症	1 (0.8)
皮膚炎	2 (1.6)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 2.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Extended Induction Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	UPA 45 mg QD (N=127) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)	
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)
固定疹	1 (0.8)
嵌入爪	1 (0.8)
丘疹	1 (0.8)
光線過敏性反応	1 (0.8)
そう痒症	1 (0.8)
発疹	2 (1.6)
酒さ	1 (0.8)
脂漏性皮膚炎	1 (0.8)
毛細血管拡張症	1 (0.8)
血管障害	6 (4.7)
本態性高血圧症	1 (0.8)
潮紅	1 (0.8)
ほてり	1 (0.8)
高血圧	3 (2.4)
低血圧	1 (0.8)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-20.

[redacted]20[redacted] 16:56 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.4 2.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Extended Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	UPA 45 mg QD (N=14) n (%)
Any adverse event	12 (85.7)
血液およびリンパ系障害	1 (7.1)
リンパ球減少症	1 (7.1)
胃腸障害	1 (7.1)
便秘	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)
発熱	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	4 (28.6)
サイトメガロウイルス性大腸炎	1 (7.1)
帯状疱疹	1 (7.1)
上咽頭炎	1 (7.1)
咽頭炎	1 (7.1)
白癬感染	1 (7.1)
臨床検査	5 (35.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (21.4)
好中球数減少	3 (21.4)

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 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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 2.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Extended Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	UPA 45 mg QD (N=14) n (%)
臨床検査 (Cont.)	
体重増加	1 (7.1)
白血球数減少	1 (7.1)
代謝および栄養障害	1 (7.1)
高尿酸血症	1 (7.1)
神経系障害	2 (14.3)
頭痛	1 (7.1)
末梢性ニューロパチー	1 (7.1)
味覚障害	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (14.3)
咳嗽	1 (7.1)
口腔咽頭痛	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	4 (28.6)
ざ瘡	3 (21.4)
脱毛症	1 (7.1)
血管障害	3 (21.4)
本態性高血圧症	1 (7.1)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 2.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Extended Induction Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	UPA 45 mg QD (N=14) n (%)
血管障害 (Cont.)	
ほてり	1 (7.1)
高血圧	2 (14.3)

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.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-21.

[redacted] 11:19 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
Any adverse event	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]
血液およびリンパ系障害	23 (9.4) [9.3]	15 (6.0) [6.1]	14 (5.6) [5.6]	24 (8.4) [8.5]	22 (7.6) [7.5]
貧血	10 (4.1) [4.0]	8 (3.2) [3.3]	6 (2.4) [2.4]	12 (4.2) [4.2]	9 (3.1) [3.1]
好酸球増加症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]
鉄欠乏性貧血	5 (2.0) [2.1]	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
白血球増加症	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
血液およびリンパ系障害 (Cont.)					
白血球減少症	3 (1.2) [1.2]	5 (2.0) [2.0]	1 (0.4) [0.4]	7 (2.5) [2.4]	3 (1.0) [1.0]
リンパ節症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
リンパ球増加症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
リンパ球減少症	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.1]	1 (0.3) [0.3]
小球性貧血	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.4]
好中球減少症	3 (1.2) [1.2]	3 (1.2) [1.2]	6 (2.4) [2.4]	3 (1.1) [1.1]	9 (3.1) [3.0]
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
血液およびリンパ系障害 (Cont.)					
脾腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
血小板減少症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
心臓障害	4 (1.6) [1.6]	3 (1.2) [1.2]	8 (3.2) [3.2]	4 (1.4) [1.4]	13 (4.5) [4.5]
急性心筋梗塞	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
不整脈	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
心房細動	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
心臓障害 (Cont.)					
二束ブロック	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]
心不全	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
うっ血性心不全	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
慢性左室不全	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
動悸	2 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
心膜炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
心臓障害 (Cont.)					
洞性徐脈	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
上室性頻脈	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
頻脈	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	3 (1.0) [1.0]
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
ジルベール症候群	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
耳および迷路障害	3 (1.2) [1.2]	4 (1.6) [1.6]	1 (0.4) [0.4]	6 (2.1) [2.1]	4 (1.4) [1.4]
感音性難聴	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
片耳難聴	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
耳痛	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0
耳部腫脹	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
外耳道の外骨腫	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
メニエール病	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
耳および迷路障害 (Cont.)					
中耳滲出液	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
回転性めまい	0	2 (0.8) [0.8]	0	3 (1.1) [1.1]	1 (0.3) [0.3]
内分泌障害	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]
副腎機能不全	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
クッシング症候群	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
甲状腺腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
内分泌障害 (Cont.)					
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
眼障害	12 (4.9) [4.9]	6 (2.4) [2.4]	7 (2.8) [2.8]	8 (2.8) [2.8]	8 (2.7) [2.8]
眼瞼炎	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]
白内障	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	0	3 (1.1) [1.0]	1 (0.3) [0.3]
霰粒腫	0	0	3 (1.2) [1.2]	0	3 (1.0) [1.0]
結膜充血	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
眼障害 (Cont.)					
角膜混濁	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
ドライアイ	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.4]
上強膜炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
眼刺激	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
眼そう痒症	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
眼部腫脹	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
眼瞼障害	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
眼障害 (Cont.)					
眼瞼発疹	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
角膜炎	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
流涙増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
眼充血	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.4]
眼窩周囲腫脹	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
眼障害 (Cont.)					
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
胃腸障害	108 (44.1) [43.7]	59 (23.6) [23.5]	55 (21.9) [22.0]	81 (28.4) [28.4]	72 (24.7) [24.8]
腹部膨満	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	5 (2.0) [2.0]	2 (0.7) [0.7]	6 (2.1) [2.1]
腹部腫瘤	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
腹痛	6 (2.4) [2.5]	6 (2.4) [2.4]	3 (1.2) [1.2]	9 (3.2) [3.1]	3 (1.0) [1.0]
下腹部痛	3 (1.2) [1.2]	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
上腹部痛	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	5 (1.8) [1.8]	3 (1.0) [1.0]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)					
腹部圧痛	0	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	3 (1.0) [1.0]
異常便	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
裂肛	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
痔瘻	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
肛門の炎症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
肛門そう痒症	2 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.3]	4 (1.4) [1.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)					
大腸炎	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0
虚血性大腸炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
潰瘍性大腸炎	73 (29.8) [29.4]	29 (11.6) [11.6]	19 (7.6) [7.6]	40 (14.0) [14.0]	25 (8.6) [8.6]
結腸異形成	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
便秘	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	6 (2.4) [2.4]	4 (1.4) [1.4]	8 (2.7) [2.7]
便意切迫	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
齲歯	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)					
下痢	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	4 (1.4) [1.4]	2 (0.7) [0.7]
口内乾燥	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
消化不良	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]
嚥下障害	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
小腸炎	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]
腸炎	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
変色便	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)					
大腿ヘルニア	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
鼓腸	3 (1.2) [1.2]	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]
胃潰瘍	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
胃炎	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
胃食道逆流性疾患	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	3 (1.1) [1.1]	3 (1.0) [1.0]
歯肉腫脹	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
舌痛	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)					
血便排泄	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
痔出血	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
痔核	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	6 (2.1) [2.1]	3 (1.0) [1.0]
血栓性痔核	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
単径ヘルニア	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
腸閉塞	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
腸管ポリープ	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)					
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.4]
大腸穿孔	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
大腸ポリープ	2 (0.8) [0.8]	0	0	0	3 (1.0) [1.0]
口唇腫脹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]
口腔嚢胞	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.8) [0.8]	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
粘液便	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)					
悪心	5 (2.0) [2.1]	4 (1.6) [1.5]	5 (2.0) [2.0]	8 (2.8) [2.8]	6 (2.1) [2.1]
非感染性歯肉炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
嚥下痛	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	2 (0.7) [0.7]
食道炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
口腔障害	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]
膵炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
歯周病	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)					
肛門周囲痛	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
直腸炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
直腸分泌物	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]
直腸異形成	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
直腸出血	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.4]
直腸しぶり	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
口内炎	3 (1.2) [1.2]	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)					
埋伏歯	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
歯の脱落	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
歯痛	0	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	5 (1.8) [1.8]	3 (1.0) [1.0]
臍ヘルニア	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (8.2) [8.1]	14 (5.6) [5.6]	21 (8.4) [8.4]	22 (7.7) [7.7]	27 (9.3) [9.3]
胸部不快感	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)					
胸痛	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	4 (1.4) [1.4]
悪寒	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]
医療機器に対する不耐性	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
薬効欠如	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
異形成	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
疲労	5 (2.0) [2.1]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	6 (2.1) [2.1]	5 (1.7) [1.7]
全身性浮腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)					
高体温症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
炎症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
インフルエンザ様疾患	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]
倦怠感	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
腫瘤	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]
小結節	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
浮腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)					
末梢性浮腫	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.4]
疼痛	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
末梢腫脹	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]
発熱	6 (2.4) [2.5]	6 (2.4) [2.4]	8 (3.2) [3.2]	8 (2.8) [2.8]	10 (3.4) [3.5]
異物感	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
腫脹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
顔面腫脹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
肝胆道系障害	2 (0.8) [0.8]	5 (2.0) [2.0]	2 (0.8) [0.8]	12 (4.2) [4.2]	3 (1.0) [1.0]
胆道ジスキネジア	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
硬化性胆管炎	0	0	0	3 (1.1) [1.1]	0
薬物性肝障害	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
肝機能異常	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	0	3 (1.1) [1.0]	1 (0.3) [0.3]
脂肪肝	0	1 (0.4) [0.4]	0	3 (1.1) [1.1]	0
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
肝胆道系障害 (Cont.)					
肝障害	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]
肝損傷	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
薬物過敏症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症	88 (35.9) [35.5]	94 (37.6) [37.6]	96 (38.2) [38.2]	120 (42.1) [42.1]	128 (44.0) [43.9]
腹部膿瘍	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
腹壁膿瘍	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
ダニ皮膚炎	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0
急性心内膜炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
肛門膿瘍	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
肛門直腸感染	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
細菌性関節炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
無症候性COVID-19	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]
細菌感染	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
ブラストシスティス感染	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
乳房膿瘍	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
気管支炎	3 (1.2) [1.2]	5 (2.0) [1.9]	1 (0.4) [0.4]	6 (2.1) [2.1]	1 (0.3) [0.3]
感染性滑液包炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
カンピロバクター感染	0	1 (0.4) [0.4]	0	3 (1.1) [1.0]	0
カンジダ感染	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]
結膜炎	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.0]	2 (0.7) [0.7]
COVID-19	9 (3.7) [3.8]	4 (1.6) [1.6]	7 (2.8) [2.8]	9 (3.2) [3.2]	15 (5.2) [5.2]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
COVID-19肺炎	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.8) [0.8]	3 (1.1) [1.1]	3 (1.0) [1.0]
膀胱炎	0	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	5 (1.8) [1.8]	2 (0.7) [0.7]
サイトメガロウイルス感染	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
毛嚢虫症	0	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.1) [1.0]	3 (1.0) [1.0]
皮膚糸状菌症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
耳感染	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.1) [1.0]	2 (0.7) [0.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
感染性腸炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
エンテロウイルス感染	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
眼感染	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
毛包炎	4 (1.6) [1.6]	4 (1.6) [1.6]	9 (3.6) [3.6]	4 (1.4) [1.4]	11 (3.8) [3.8]
真菌感染	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
皮膚真菌感染	0	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
せつ	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.4]
胃腸炎	4 (1.6) [1.6]	5 (2.0) [2.1]	3 (1.2) [1.2]	5 (1.8) [1.8]	5 (1.7) [1.7]
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
歯肉膿瘍	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
歯肉炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
単径部膿瘍	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
ヘモフィルス感染	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
単純ヘルペス	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
帯状疱疹	0	10 (4.0) [3.9]	10 (4.0) [4.0]	16 (5.6) [5.6]	16 (5.5) [5.5]
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
耳帯状疱疹	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
麦粒腫	3 (1.2) [1.2]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
膿痂疹	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
咬傷感染	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
インフルエンザ	3 (1.2) [1.2]	7 (2.8) [2.8]	8 (3.2) [3.2]	9 (3.2) [3.1]	8 (2.7) [2.7]
大腸感染	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
喉頭炎	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]
潜伏結核	0	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	4 (1.4) [1.4]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
下気道感染	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
乳腺炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
伝染性軟属腫	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
上咽頭炎	20 (8.2) [8.0]	22 (8.8) [9.0]	26 (10.4) [10.4]	28 (9.8) [9.9]	31 (10.7) [10.6]
食道カンジダ症	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
爪真菌症	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
口腔カンジダ症	2 (0.8) [0.9]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
口腔ヘルペス	3 (1.2) [1.2]	5 (2.0) [2.0]	7 (2.8) [2.8]	5 (1.8) [1.7]	9 (3.1) [3.1]
外耳炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
乳頭腫ウイルス感染	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]
爪囲炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
歯周炎	0	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]
咽頭炎	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
毛巣嚢胞	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
胸膜感染	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
肺炎	4 (1.6) [1.6]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	3 (1.0) [1.0]
クリプトコッカス性肺炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
歯髄炎	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
膿疱	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
腎盂腎炎	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
膿皮症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
ウイルス性気道感染	1 (0.4) [0.4]	4 (1.6) [1.6]	0	4 (1.4) [1.4]	1 (0.3) [0.3]
鼻炎	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]
セラチア感染	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
副鼻腔炎	4 (1.6) [1.6]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	5 (1.8) [1.8]	5 (1.7) [1.7]
ブドウ球菌感染	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
白癬感染	2 (0.8) [0.8]	0	0	0	1 (0.3) [0.4]
足部白癬	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.1]	2 (0.7) [0.7]
癜風	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
扁桃炎	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	3 (1.1) [1.1]	3 (1.0) [1.0]
歯膿瘍	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]
歯感染	2 (0.8) [0.8]	0	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.0) [1.0]
トリコモナス症	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
上気道感染	8 (3.3) [3.2]	12 (4.8) [4.8]	11 (4.4) [4.4]	14 (4.9) [4.9]	11 (3.8) [3.8]
尿路感染	6 (2.4) [2.5]	7 (2.8) [2.8]	2 (0.8) [0.8]	10 (3.5) [3.5]	5 (1.7) [1.7]
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
ウイルス血症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
ウイルス感染	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
ウイルス性上気道感染	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	4 (1.4) [1.4]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]
外陰腟真菌感染	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
傷害、中毒および処置合併症	11 (4.5) [4.4]	11 (4.4) [4.4]	10 (4.0) [4.0]	14 (4.9) [4.9]	13 (4.5) [4.5]
動物による引っかき傷	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
骨挫傷	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
挫傷	0	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	3 (1.0) [1.0]
毒性物質曝露	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)					
眼外傷	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
転倒	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
足骨折	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
仙骨骨折	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
熱中症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
損傷	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
関節損傷	0	2 (0.8) [0.8]	0	3 (1.1) [1.0]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)					
靭帯断裂	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
靭帯捻挫	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
四肢損傷	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
四肢外傷性切断	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
腰椎骨折	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
筋断裂	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
肉離れ	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)					
過量投与	0	0	0	2 (0.7) [0.7]	0
外傷後疼痛	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0
肺挫傷	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
肋骨骨折	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
交通事故	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
皮膚裂傷	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	0	3 (1.1) [1.1]	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)					
スポーツ損傷	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
皮下血腫	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
胸椎骨折	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
歯牙破折	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
創傷	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
手首関節骨折	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
臨床検査	16 (6.5) [6.5]	41 (16.4) [16.3]	52 (20.7) [20.7]	51 (17.9) [17.9]	67 (23.0) [22.9]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4) [0.4]	7 (2.8) [2.9]	6 (2.4) [2.4]	8 (2.8) [2.8]	8 (2.7) [2.7]
アミラーゼ増加	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
抗核抗体増加	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
大動脈雑音	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8) [0.8]	9 (3.6) [3.7]	4 (1.6) [1.6]	9 (3.2) [3.2]	6 (2.1) [2.1]
細菌検査陽性	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
血中アルブミン減少	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)					
血中アルブミン増加	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.4]
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
血中ビリルビン増加	0	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.7) [0.7]	4 (1.4) [1.4]
血中カルシウム増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0
血中コレステロール減少	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
血中コレステロール増加	0	2 (0.8) [0.8]	6 (2.4) [2.4]	2 (0.7) [0.7]	8 (2.7) [2.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.0) [2.1]	14 (5.6) [5.6]	19 (7.6) [7.6]	18 (6.3) [6.3]	28 (9.6) [9.6]
血中クレアチニン増加	2 (0.8) [0.8]	0	4 (1.6) [1.6]	0	4 (1.4) [1.4]
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
血中リン減少	0	0	0	0	2 (0.7) [0.7]
血中カリウム減少	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0
血中カリウム増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)					
血圧上昇	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
血中ナトリウム増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
血中トリグリセリド異常	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
尿中血陽性	0	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]
体温上昇	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
骨密度減少	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)					
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4) [0.4]	5 (2.0) [2.0]	1 (0.4) [0.4]	6 (2.1) [2.1]	3 (1.0) [1.0]
糸球体濾過率減少	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
顆粒球数減少	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
握力低下	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
ヘモグロビン減少	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.0]	4 (1.4) [1.4]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)					
尿中ヘモグロビン陽性	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
肝酵素上昇	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
B型肝炎DNA測定陽性	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
高比重リポ蛋白増加	0	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	4 (1.4) [1.4]	1 (0.3) [0.4]
リパーゼ増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
低比重リポ蛋白減少	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)					
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4) [0.4]	5 (2.0) [2.0]	1 (0.4) [0.3]	5 (1.7) [1.7]
リンパ球数減少	2 (0.8) [0.8]	4 (1.6) [1.6]	4 (1.6) [1.6]	6 (2.1) [2.1]	6 (2.1) [2.1]
リンパ球数増加	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]
リンパ球百分率減少	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
リンパ球百分率増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
平均赤血球容積異常	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
平均赤血球容積増加	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)					
単球数増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
好中球数減少	2 (0.8) [0.8]	5 (2.0) [2.0]	8 (3.2) [3.2]	9 (3.2) [3.2]	10 (3.4) [3.4]
好中球数増加	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	4 (1.4) [1.4]	3 (1.0) [1.0]
好中球百分率増加	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
血小板数減少	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	2 (0.8) [0.8]	0	3 (1.0) [1.0]
プレアルブミン減少	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)					
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
総蛋白減少	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
総蛋白増加	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]
尿中蛋白陽性	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.4]
赤血球数減少	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]
血沈亢進	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
網状赤血球数減少	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)					
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
尿検査異常	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (0.3) [0.4]
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
体重増加	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)					
白血球数減少	2 (0.8) [0.8]	5 (2.0) [2.0]	6 (2.4) [2.4]	7 (2.5) [2.4]	7 (2.4) [2.4]
白血球数増加	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
尿中白血球陽性	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.4]
代謝および栄養障害	16 (6.5) [6.4]	16 (6.4) [6.5]	15 (6.0) [6.0]	19 (6.7) [6.7]	22 (7.6) [7.5]
食欲減退	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
糖尿病	0	0	0	0	2 (0.7) [0.7]
脂質異常症	0	4 (1.6) [1.6]	1 (0.4) [0.4]	4 (1.4) [1.4]	2 (0.7) [0.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
代謝および栄養障害 (Cont.)					
葉酸欠乏	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
耐糖能障害	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
痛風	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
高カルシウム血症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
高コレステロール血症	2 (0.8) [0.8]	4 (1.6) [1.7]	4 (1.6) [1.6]	4 (1.4) [1.4]	6 (2.1) [2.0]
高血糖	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
高リパーゼ血症	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
代謝および栄養障害 (Cont.)					
高脂血症	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]
高尿酸血症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
低カリウム血症	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
低ナトリウム血症	2 (0.8) [0.9]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
低リン酸血症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
鉄欠乏	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.4]
代謝症候群	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
代謝および栄養障害 (Cont.)					
肥満	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
2型糖尿病	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
過少体重	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
ビタミンD欠乏	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.1) [1.1]	4 (1.4) [1.4]
筋骨格系および結合組織障害	48 (19.6) [19.5]	35 (14.0) [14.1]	27 (10.8) [10.8]	57 (20.0) [20.0]	38 (13.1) [13.1]
強直性脊椎炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
関節痛	24 (9.8) [9.8]	13 (5.2) [5.3]	7 (2.8) [2.8]	23 (8.1) [8.1]	11 (3.8) [3.8]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
関節炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
腸炎性関節炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
関節障害	7 (2.9) [2.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]
背部痛	10 (4.1) [4.1]	7 (2.8) [2.9]	1 (0.4) [0.4]	12 (4.2) [4.3]	3 (1.0) [1.0]
骨痛	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
滑液包炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]
軟骨萎縮	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
頚部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
軟骨軟化症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
尾骨痛	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
肋軟骨炎	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
外骨腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
側腹部痛	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
出血性関節症	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
椎間板変性症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.4]
関節滲出液	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
関節硬直	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
関節腫脹	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
筋拘縮	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
筋痙縮	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
筋力低下	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
筋骨格痛	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.0]	1 (0.3) [0.3]
筋骨格硬直	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
筋肉痛	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	0	5 (1.8) [1.7]	3 (1.0) [1.0]
筋炎	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
頚部痛	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]
骨炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
変形性関節症	2 (0.8) [0.8]	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
骨壊死	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0
骨減少症	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]
骨粗鬆症	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
四肢痛	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	5 (1.7) [1.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
関節周囲炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
足底筋膜炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
肩回旋筋腱板症候群	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0
脊椎関節障害	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
軟骨下機能不全骨折	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
腱痛	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
腱炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
腱鞘炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
弾発指	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.2) [1.3]	5 (2.0) [2.0]	8 (3.2) [3.2]	7 (2.5) [2.4]	12 (4.1) [4.1]
結腸腺癌	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
基底細胞癌	0	0	3 (1.2) [1.2]	0	4 (1.4) [1.4]
肺の良性新生物	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
良性脾腫瘍	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)					
ボーエン病	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
気管支の良性新生物	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
大腸腺腫	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
線維腫	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
線維性組織球腫	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
皮膚血管腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
浸潤性乳癌	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)					
メラノサイト性母斑	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
卵巣胚細胞良性奇形腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
脂漏性角化症	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]
小細胞癌	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
子宮頚部扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.3) [0.4]
甲状腺腺腫	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
神経系障害	22 (9.0) [8.9]	17 (6.8) [6.8]	19 (7.6) [7.6]	25 (8.8) [8.7]	30 (10.3) [10.3]
脳損傷	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
灼熱感	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
手根管症候群	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]
脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
頚髄神経根障害	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
浮動性めまい	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.1) [1.1]	5 (1.7) [1.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
神経系障害 (Cont.)					
味覚不全	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
てんかん	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
本態性振戦	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
頭痛	11 (4.5) [4.4]	7 (2.8) [2.8]	8 (3.2) [3.2]	12 (4.2) [4.2]	13 (4.5) [4.4]
知覚過敏	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.4) [0.4]	4 (1.6) [1.6]	1 (0.4) [0.4]	4 (1.4) [1.4]	1 (0.3) [0.3]
腰仙部神経根障害	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
神経系障害 (Cont.)					
片頭痛	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]
神経圧迫	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
末梢性ニューロパチー	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
後頭神経痛	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
錯感覚	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.4]
睡眠の質低下	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
神経系障害 (Cont.)					
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
坐骨神経痛	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
脊椎炎性脊髄症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
くも膜下出血	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
硬膜下滲出液	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
失神	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
神経系障害 (Cont.)					
視野欠損	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
精神障害	12 (4.9) [4.9]	7 (2.8) [2.7]	12 (4.8) [4.8]	10 (3.5) [3.5]	15 (5.2) [5.2]
不安	5 (2.0) [2.0]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]
不安障害	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
うつ病	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	4 (1.6) [1.6]	2 (0.7) [0.7]	5 (1.7) [1.7]
不眠症	6 (2.4) [2.4]	2 (0.8) [0.8]	7 (2.8) [2.8]	3 (1.1) [1.0]	8 (2.7) [2.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
精神障害 (Cont.)					
故意の自傷行為	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
易刺激性	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
精神障害	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
パニック発作	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
睡眠障害	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0
自殺念慮	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
腎および尿路障害	7 (2.9) [2.8]	6 (2.4) [2.4]	11 (4.4) [4.4]	8 (2.8) [2.8]	12 (4.1) [4.1]
急性腎障害	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
排尿困難	1 (0.4) [0.4]	0	0	2 (0.7) [0.7]	0
糖尿	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
血尿	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]
水腎症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]
白血球尿	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
腎および尿路障害 (Cont.)					
排尿異常	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
腎石灰沈着症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
腎結石症	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.1) [1.0]	2 (0.7) [0.7]
頻尿	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
蛋白尿	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
腎仙痛	0	0	4 (1.6) [1.6]	0	4 (1.4) [1.4]
腎機能障害	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
腎および尿路障害 (Cont.)					
尿管結石症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
尿閉	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
生殖系および乳房障害	7 (2.9) [2.8]	9 (3.6) [3.6]	6 (2.4) [2.4]	14 (4.9) [4.9]	10 (3.4) [3.4]
無月経	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
バルトリン嚢腫	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.1]	1 (0.3) [0.3]
乳房嚢胞	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
生殖系および乳房障害 (Cont.)					
乳房痛	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
子宮頚部上皮異形成	0	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]
月経困難症	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
勃起不全	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
閉経期症状	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
不規則月経	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
不正子宮出血	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
生殖系および乳房障害 (Cont.)					
卵巣静脈血栓症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
多嚢胞性卵巣	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
閉経後出血	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
前立腺炎	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
精液変色	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
腟分泌物	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
腟出血	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
生殖系および乳房障害 (Cont.)					
外陰腟そう痒症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (7.3) [7.2]	15 (6.0) [6.1]	19 (7.6) [7.6]	21 (7.4) [7.4]	23 (7.9) [7.9]
急性呼吸不全	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
失声症	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
喘息	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
気管支拡張症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)					
咳嗽	3 (1.2) [1.2]	3 (1.2) [1.2]	4 (1.6) [1.6]	5 (1.8) [1.8]	4 (1.4) [1.4]
呼吸困難	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
肺気腫	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
鼻出血	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.0) [1.0]
喀血	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
しゃっくり	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)					
間質性肺疾患	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
肺過膨脹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
鼻閉	3 (1.2) [1.2]	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]
鼻潰瘍	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
非感染性気管支炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
口腔咽頭痛	5 (2.0) [2.0]	3 (1.2) [1.2]	6 (2.4) [2.4]	5 (1.8) [1.7]	7 (2.4) [2.4]
湿性咳嗽	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)					
肺塞栓症	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0
肺出血	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
肺腫瘤	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
アレルギー性鼻炎	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
鼻漏	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]
副鼻腔うっ血	2 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.4]
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)					
咽喉刺激感	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]
上気道の炎症	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
上気道咳症候群	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
皮膚および皮下組織障害	47 (19.2) [18.9]	35 (14.0) [13.9]	48 (19.1) [19.2]	45 (15.8) [15.7]	59 (20.3) [20.3]
ざ瘡	8 (3.3) [3.2]	8 (3.2) [3.1]	8 (3.2) [3.2]	10 (3.5) [3.5]	10 (3.4) [3.5]
嚢胞性ざ瘡	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
脱毛症	0	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	3 (1.1) [1.0]	4 (1.4) [1.4]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
皮脂欠乏症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
皮膚炎	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
アトピー性皮膚炎	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
接触皮膚炎	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
びまん性脱毛症	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
皮膚乾燥	5 (2.0) [2.1]	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
異汗性湿疹	2 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
斑状出血	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
湿疹	5 (2.0) [2.0]	2 (0.8) [0.8]	5 (2.0) [2.0]	3 (1.1) [1.0]	7 (2.4) [2.4]
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]
紅斑	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.0]	3 (1.0) [1.0]
結節性紅斑	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
瘢痕そう痒感	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
黒子	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
機械性蕁麻疹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
神経皮膚炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
寝汗	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
爪破損	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
爪甲剥離症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
脂肪織炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
丘疹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
口囲皮膚炎	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
光線性皮膚症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
そう痒症	6 (2.4) [2.5]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.0]	2 (0.7) [0.7]
壊疽性膿皮症	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
発疹	8 (3.3) [3.3]	7 (2.8) [2.8]	11 (4.4) [4.4]	9 (3.2) [3.1]	13 (4.5) [4.5]
紅斑性皮疹	0	1 (0.4) [0.4]	0	3 (1.1) [1.0]	0
毛孔性皮疹	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0
斑状皮疹	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
丘疹性皮疹	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
酒さ	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
脂漏性皮膚炎	7 (2.9) [2.8]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
皮膚灼熱感	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
皮膚びらん	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
皮膚亀裂	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.3]	0
皮膚色素過剰	1 (0.4) [0.4]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
皮膚病変	0	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]
皮膚腫瘤	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]
蕁麻疹	2 (0.8) [0.8]	0	5 (2.0) [2.0]	0	5 (1.7) [1.7]
外科および内科処置	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
人工流産	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0
抜歯	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
血管障害	4 (1.6) [1.6]	8 (3.2) [3.3]	9 (3.6) [3.6]	13 (4.6) [4.6]	15 (5.2) [5.2]
大動脈瘤	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
大動脈硬化症	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]
出血性静脈瘤	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0
深部静脈血栓症	0	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]
高血圧	2 (0.8) [0.8]	6 (2.4) [2.5]	7 (2.8) [2.8]	9 (3.2) [3.2]	9 (3.1) [3.1]
低血圧	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	2 (0.7) [0.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] 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%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) n (%) [SSA%]
血管障害 (Cont.)					
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
静脈炎	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
レイノー現象	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
静脈血栓症	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.4]	0
白衣性高血圧	0	0	0	0	2 (0.7) [0.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-22.

[redacted]20[redacted] 11:09 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	-- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] --			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]			
MedDRA 23.0 Preferred Term	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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Any adverse event	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]		
上咽頭炎	20 (8.2) [8.0]	22 (8.8) [9.0]	26 (10.4) [10.4]	28 (9.8) [9.9]	31 (10.7) [10.6]	1.0 (-3.9, 5.9)	2.4 (-2.7, 7.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.0) [2.1]	14 (5.6) [5.6]	19 (7.6) [7.6]	18 (6.3) [6.3]	28 (9.6) [9.6]	3.5 (0.0, 7.1)	5.5 (1.6, 9.3)
潰瘍性大腸炎	73 (29.8) [29.4]	29 (11.6) [11.6]	19 (7.6) [7.6]	40 (14.0) [14.0]	25 (8.6) [8.6]	-17.9 (-24.8, -11.0)	-21.9 (-28.4, -15.3)
帯状疱疹	0	10 (4.0) [3.9]	10 (4.0) [4.0]	16 (5.6) [5.6]	16 (5.5) [5.5]	3.9 (1.3, 6.5)	4.0 (1.3, 6.6)
COVID-19	9 (3.7) [3.8]	4 (1.6) [1.6]	7 (2.8) [2.8]	9 (3.2) [3.2]	15 (5.2) [5.2]	-2.2 (-5.2, 0.9)	-1.0 (-4.3, 2.3)
頭痛	11 (4.5) [4.4]	7 (2.8) [2.8]	8 (3.2) [3.2]	12 (4.2) [4.2]	13 (4.5) [4.4]	-1.6 (-5.0, 1.8)	-1.2 (-4.7, 2.3)

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.
[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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
発疹	8 (3.3) [3.3]	7 (2.8) [2.8]	11 (4.4) [4.4]	9 (3.2) [3.1]	13 (4.5) [4.5]	-0.5 (-3.6, 2.7)	1.1 (-2.3, 4.6)
関節痛	24 (9.8) [9.8]	13 (5.2) [5.3]	7 (2.8) [2.8]	23 (8.1) [8.1]	11 (3.8) [3.8]	-4.5 (-9.2, 0.2)	-6.9 (-11.3, -2.6)
上気道感染	8 (3.3) [3.2]	12 (4.8) [4.8]	11 (4.4) [4.4]	14 (4.9) [4.9]	11 (3.8) [3.8]	1.7 (-1.9, 5.2)	1.2 (-2.2, 4.7)
毛包炎	4 (1.6) [1.6]	4 (1.6) [1.6]	9 (3.6) [3.6]	4 (1.4) [1.4]	11 (3.8) [3.8]	-0.0 (-2.5, 2.5)	2.0 (-1.0, 4.9)
ざ瘡	8 (3.3) [3.2]	8 (3.2) [3.1]	8 (3.2) [3.2]	10 (3.5) [3.5]	10 (3.4) [3.5]	-0.1 (-3.3, 3.1)	-0.0 (-3.3, 3.2)
好中球数減少	2 (0.8) [0.8]	5 (2.0) [2.0]	8 (3.2) [3.2]	9 (3.2) [3.2]	10 (3.4) [3.4]	1.2 (-1.1, 3.5)	2.4 (-0.3, 5.0)
発熱	6 (2.4) [2.5]	6 (2.4) [2.4]	8 (3.2) [3.2]	8 (2.8) [2.8]	10 (3.4) [3.5]	-0.0 (-3.0, 2.9)	0.7 (-2.4, 3.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
貧血	10 (4.1) [4.0]	8 (3.2) [3.3]	6 (2.4) [2.4]	12 (4.2) [4.2]	9 (3.1) [3.1]	-0.7 (-4.2, 2.7)	-1.6 (-4.9, 1.6)
高血圧	2 (0.8) [0.8]	6 (2.4) [2.5]	7 (2.8) [2.8]	9 (3.2) [3.2]	9 (3.1) [3.1]	1.6 (-0.8, 4.1)	2.0 (-0.6, 4.5)
口腔ヘルペス	3 (1.2) [1.2]	5 (2.0) [2.0]	7 (2.8) [2.8]	5 (1.8) [1.7]	9 (3.1) [3.1]	0.7 (-1.7, 3.2)	1.6 (-1.1, 4.2)
好中球減少症	3 (1.2) [1.2]	3 (1.2) [1.2]	6 (2.4) [2.4]	3 (1.1) [1.1]	9 (3.1) [3.0]	0.0 (-2.2, 2.2)	1.2 (-1.4, 3.7)
インフルエンザ	3 (1.2) [1.2]	7 (2.8) [2.8]	8 (3.2) [3.2]	9 (3.2) [3.1]	8 (2.7) [2.7]	1.6 (-1.0, 4.2)	2.0 (-0.8, 4.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4) [0.4]	7 (2.8) [2.9]	6 (2.4) [2.4]	8 (2.8) [2.8]	8 (2.7) [2.7]	2.5 (0.0, 5.0)	2.0 (-0.3, 4.3)
便秘	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	6 (2.4) [2.4]	4 (1.4) [1.4]	8 (2.7) [2.7]	0.4 (-1.6, 2.5)	1.6 (-0.8, 4.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
不眠症	6 (2.4) [2.4]	2 (0.8) [0.8]	7 (2.8) [2.8]	3 (1.1) [1.0]	8 (2.7) [2.7]	-1.7 (-4.1, 0.8)	0.3 (-2.7, 3.3)
血中コレステロール増加	0	2 (0.8) [0.8]	6 (2.4) [2.4]	2 (0.7) [0.7]	8 (2.7) [2.7]	0.8 (-0.8, 2.3)	2.4 (0.2, 4.6)
白血球数減少	2 (0.8) [0.8]	5 (2.0) [2.0]	6 (2.4) [2.4]	7 (2.5) [2.4]	7 (2.4) [2.4]	1.2 (-1.2, 3.5)	1.6 (-0.9, 4.0)
口腔咽頭痛	5 (2.0) [2.0]	3 (1.2) [1.2]	6 (2.4) [2.4]	5 (1.8) [1.7]	7 (2.4) [2.4]	-0.8 (-3.2, 1.7)	0.4 (-2.3, 3.2)
湿疹	5 (2.0) [2.0]	2 (0.8) [0.8]	5 (2.0) [2.0]	3 (1.1) [1.0]	7 (2.4) [2.4]	-1.2 (-3.6, 1.1)	-0.0 (-2.7, 2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8) [0.8]	9 (3.6) [3.7]	4 (1.6) [1.6]	9 (3.2) [3.2]	6 (2.1) [2.1]	2.9 (0.1, 5.7)	0.8 (-1.4, 3.0)
悪心	5 (2.0) [2.1]	4 (1.6) [1.5]	5 (2.0) [2.0]	8 (2.8) [2.8]	6 (2.1) [2.1]	-0.5 (-3.1, 2.0)	-0.1 (-2.8, 2.6)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
リンパ球数減少	2 (0.8) [0.8]	4 (1.6) [1.6]	4 (1.6) [1.6]	6 (2.1) [2.1]	6 (2.1) [2.1]	0.8 (-1.4, 3.0)	0.8 (-1.4, 3.0)
高コレステロール血症	2 (0.8) [0.8]	4 (1.6) [1.7]	4 (1.6) [1.6]	4 (1.4) [1.4]	6 (2.1) [2.0]	0.9 (-1.3, 3.1)	0.8 (-1.3, 3.0)
腹部膨満	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	5 (2.0) [2.0]	2 (0.7) [0.7]	6 (2.1) [2.1]	0.4 (-1.3, 2.2)	1.6 (-0.6, 3.8)
尿路感染	6 (2.4) [2.5]	7 (2.8) [2.8]	2 (0.8) [0.8]	10 (3.5) [3.5]	5 (1.7) [1.7]	0.3 (-2.7, 3.3)	-1.7 (-4.2, 0.8)
疲労	5 (2.0) [2.1]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	6 (2.1) [2.1]	5 (1.7) [1.7]	-1.3 (-3.6, 1.1)	-0.9 (-3.4, 1.6)
胃腸炎	4 (1.6) [1.6]	5 (2.0) [2.1]	3 (1.2) [1.2]	5 (1.8) [1.8]	5 (1.7) [1.7]	0.4 (-2.2, 3.1)	-0.4 (-2.8, 1.9)
副鼻腔炎	4 (1.6) [1.6]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	5 (1.8) [1.8]	5 (1.7) [1.7]	-0.8 (-3.1, 1.4)	-0.4 (-2.8, 1.9)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
浮動性めまい	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.1) [1.1]	5 (1.7) [1.7]	-0.4 (-2.5, 1.7)	-0.4 (-2.5, 1.6)
うつ病	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	4 (1.6) [1.6]	2 (0.7) [0.7]	5 (1.7) [1.7]	-0.4 (-2.2, 1.3)	0.8 (-1.4, 3.0)
四肢痛	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	5 (1.7) [1.7]	-0.7 (-2.6, 1.1)	0.0 (-2.1, 2.2)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4) [0.4]	5 (2.0) [2.0]	1 (0.4) [0.3]	5 (1.7) [1.7]	0.4 (-1.0, 1.7)	2.0 (-0.0, 4.0)
蕁麻疹	2 (0.8) [0.8]	0	5 (2.0) [2.0]	0	5 (1.7) [1.7]	-0.8 (-2.3, 0.8)	1.2 (-1.1, 3.5)
咳嗽	3 (1.2) [1.2]	3 (1.2) [1.2]	4 (1.6) [1.6]	5 (1.8) [1.8]	4 (1.4) [1.4]	0.0 (-2.1, 2.2)	0.4 (-1.9, 2.7)
ビタミンD欠乏	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.1) [1.1]	4 (1.4) [1.4]	0.4 (-1.6, 2.4)	0.0 (-1.9, 1.9)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
ヘモグロビン減少	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.0]	4 (1.4) [1.4]	0.4 (-1.4, 2.1)	-0.0 (-1.6, 1.5)
脱毛症	0	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	3 (1.1) [1.0]	4 (1.4) [1.4]	0.8 (-0.8, 2.4)	1.2 (-0.5, 2.9)
胸痛	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	4 (1.4) [1.4]	0.4 (-1.3, 2.2)	0.4 (-1.3, 2.1)
血中ビリルビン増加	0	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.7) [0.7]	4 (1.4) [1.4]	0.8 (-0.8, 2.4)	1.2 (-0.5, 2.9)
ウイルス性上気道感染	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	4 (1.4) [1.4]	-0.8 (-2.7, 1.1)	-0.0 (-2.2, 2.2)
アフタ性潰瘍	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.3]	4 (1.4) [1.3]	-0.4 (-2.2, 1.3)	0.4 (-1.7, 2.4)
潜伏結核	0	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	4 (1.4) [1.4]	0.0	0.8 (-0.8, 2.4)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
血中クレアチニン増加	2 (0.8) [0.8]	0	4 (1.6) [1.6]	0	4 (1.4) [1.4]	-0.8 (-2.3, 0.8)	0.8 (-1.4, 3.0)
基底細胞癌	0	0	3 (1.2) [1.2]	0	4 (1.4) [1.4]	0.0	1.2 (-0.5, 2.9)
腎仙痛	0	0	4 (1.6) [1.6]	0	4 (1.4) [1.4]	0.0	1.6 (-0.3, 3.5)
背部痛	10 (4.1) [4.1]	7 (2.8) [2.9]	1 (0.4) [0.4]	12 (4.2) [4.3]	3 (1.0) [1.0]	-1.2 (-4.6, 2.2)	-3.7 (-6.4, -0.9)
腹痛	6 (2.4) [2.5]	6 (2.4) [2.4]	3 (1.2) [1.2]	9 (3.2) [3.1]	3 (1.0) [1.0]	-0.1 (-3.0, 2.8)	-1.3 (-3.9, 1.3)
白血球減少症	3 (1.2) [1.2]	5 (2.0) [2.0]	1 (0.4) [0.4]	7 (2.5) [2.4]	3 (1.0) [1.0]	0.8 (-1.6, 3.2)	-0.8 (-2.6, 1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4) [0.4]	5 (2.0) [2.0]	1 (0.4) [0.4]	6 (2.1) [2.1]	3 (1.0) [1.0]	1.6 (-0.6, 3.8)	-0.0 (-1.6, 1.6)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
痔核	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	6 (2.1) [2.1]	3 (1.0) [1.0]	0.8 (-1.1, 2.6)	0.4 (-1.3, 2.1)
上腹部痛	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	5 (1.8) [1.8]	3 (1.0) [1.0]	0.4 (-1.7, 2.5)	-0.0 (-1.9, 1.9)
筋肉痛	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	0	5 (1.8) [1.7]	3 (1.0) [1.0]	-0.0 (-1.9, 1.9)	-0.8 (-2.3, 0.8)
歯痛	0	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	5 (1.8) [1.8]	3 (1.0) [1.0]	1.2 (-0.5, 2.9)	0.8 (-0.8, 2.4)
好中球数増加	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	4 (1.4) [1.4]	3 (1.0) [1.0]	0.0 (-1.9, 1.9)	-0.0 (-1.9, 1.9)
紅斑	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.0]	3 (1.0) [1.0]	0.3 (-1.7, 2.4)	-0.4 (-2.2, 1.3)
COVID-19肺炎	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.8) [0.8]	3 (1.1) [1.1]	3 (1.0) [1.0]	-0.4 (-1.8, 1.0)	0.4 (-1.4, 2.1)

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.
[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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	3 (1.1) [1.1]	3 (1.0) [1.0]	0.0 (-1.5, 1.6)	0.8 (-1.1, 2.7)
扁桃炎	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	3 (1.1) [1.1]	3 (1.0) [1.0]	0.4 (-1.3, 2.1)	0.8 (-1.1, 2.7)
毛嚢虫症	0	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.1) [1.0]	3 (1.0) [1.0]	1.2 (-0.5, 2.9)	0.8 (-0.8, 2.3)
関節障害	7 (2.9) [2.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]	-2.4 (-4.9, 0.1)	-1.6 (-4.3, 1.0)
不安	5 (2.0) [2.0]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]	-1.6 (-3.8, 0.5)	-1.2 (-3.5, 1.1)
皮膚炎	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]	-0.4 (-2.5, 1.6)	-0.0 (-2.2, 2.2)
片頭痛	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]	-0.8 (-2.7, 1.1)	-0.0 (-2.2, 2.2)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]	-0.4 (-2.2, 1.3)	-0.0 (-1.9, 1.9)
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]	0.0	0.8 (-0.8, 2.4)
赤血球数減少	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.8 (-0.8, 2.3)
体重増加	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	3 (1.0) [1.0]	0.4 (-1.0, 1.8)	0.8 (-0.8, 2.3)
肺炎	4 (1.6) [1.6]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	3 (1.0) [1.0]	-1.2 (-3.2, 0.8)	-0.8 (-3.0, 1.4)
歯感染	2 (0.8) [0.8]	0	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.0) [1.0]	-0.8 (-2.4, 0.8)	0.4 (-1.7, 2.4)
腹部圧痛	0	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	3 (1.0) [1.0]	0.0	0.8 (-0.8, 2.4)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
挫傷	0	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	3 (1.0) [1.0]	0.0	0.8 (-0.8, 2.3)
鼻出血	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.0) [1.0]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
大腸ポリープ	2 (0.8) [0.8]	0	0	0	3 (1.0) [1.0]	-0.8 (-2.4, 0.8)	-0.8 (-2.4, 0.8)
顆粒腫	0	0	3 (1.2) [1.2]	0	3 (1.0) [1.0]	0.0	1.2 (-0.5, 2.9)
血小板数増加	0	0	2 (0.8) [0.8]	0	3 (1.0) [1.0]	0.0	0.8 (-0.8, 2.4)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	3 (1.0) [1.0]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
膀胱炎	0	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	5 (1.8) [1.8]	2 (0.7) [0.7]	1.2 (-0.5, 3.0)	0.8 (-0.8, 2.4)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
下痢	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	4 (1.4) [1.4]	2 (0.7) [0.7]	0.1 (-1.9, 2.0)	0.0 (-1.9, 1.9)
脂質異常症	0	4 (1.6) [1.6]	1 (0.4) [0.4]	4 (1.4) [1.4]	2 (0.7) [0.7]	1.6 (-0.3, 3.5)	0.4 (-1.0, 1.7)
そう痒症	6 (2.4) [2.5]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.0]	2 (0.7) [0.7]	-1.7 (-4.2, 0.8)	-2.1 (-4.4, 0.3)
腎結石症	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.1) [1.0]	2 (0.7) [0.7]	0.4 (-1.6, 2.5)	-0.0 (-1.9, 1.9)
足部白癬	2 (0.8) [0.8]	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.1]	2 (0.7) [0.7]	0.4 (-1.6, 2.5)	-0.4 (-2.1, 1.3)
結膜炎	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.0]	2 (0.7) [0.7]	0.8 (-0.8, 2.3)	0.4 (-1.0, 1.7)
耳感染	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	3 (1.1) [1.0]	2 (0.7) [0.7]	0.4 (-1.0, 1.8)	0.8 (-0.8, 2.3)

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.
[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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
消化不良	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]	-0.7 (-2.6, 1.1)	-0.8 (-2.6, 1.1)
咽頭炎	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]	-0.4 (-2.4, 1.7)	-0.8 (-2.7, 1.1)
手根管症候群	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]	-0.0 (-1.5, 1.5)	0.4 (-1.3, 2.1)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]	-0.4 (-1.8, 1.0)	0.4 (-1.4, 2.1)
頚部痛	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]	0.4 (-1.3, 2.2)	0.4 (-1.3, 2.1)
高脂血症	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]	0.4 (-1.0, 1.8)	0.8 (-0.7, 2.4)
季節性アレルギー	0	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]	0.8 (-0.8, 2.3)	0.8 (-0.8, 2.4)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
歯膿瘍	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	2 (0.7) [0.7]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.4 (-1.0, 1.8)
悪寒	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]	-0.4 (-2.2, 1.3)	-0.8 (-2.4, 0.8)
口腔カンジダ症	2 (0.8) [0.9]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]	-0.5 (-2.2, 1.3)	-0.5 (-2.2, 1.3)
鼻炎	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]	-0.4 (-2.1, 1.3)	0.0 (-1.9, 1.9)
血尿	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	0.0 (-1.6, 1.6)	0.4 (-1.4, 2.1)
リンパ球数増加	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]	-0.0 (-1.6, 1.5)	0.4 (-1.4, 2.1)
末梢腫脹	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]	0.0 (-1.5, 1.5)	0.0 (-1.5, 1.6)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
脂漏性角化症	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]	-0.0 (-1.6, 1.5)	-0.4 (-1.8, 1.0)
嘔吐	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]	-0.0 (-1.6, 1.5)	-0.0 (-1.6, 1.5)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]	-0.0 (-1.6, 1.5)	-0.0 (-1.6, 1.6)
無症候性COVID-19	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	0.0	0.0
小腸炎	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	0.4 (-1.0, 1.8)	0.8 (-0.8, 2.4)
骨減少症	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.8 (-0.8, 2.4)
斑状皮疹	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	0.4 (-1.0, 1.8)	0.4 (-1.0, 1.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
皮膚病変	0	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	0.0	0.8 (-0.8, 2.4)
ウイルス感染	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.7) [0.7]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.8 (-0.8, 2.4)
鼓腸	3 (1.2) [1.2]	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	-1.2 (-2.9, 0.5)	-0.4 (-2.4, 1.6)
鼻閉	3 (1.2) [1.2]	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	-1.2 (-3.0, 0.5)	-0.4 (-2.5, 1.7)
口内炎	3 (1.2) [1.2]	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	-1.2 (-3.0, 0.5)	-0.4 (-2.5, 1.6)
眼瞼炎	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	-0.4 (-1.8, 1.0)	0.4 (-1.4, 2.1)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.0 (-1.6, 1.6)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
低血圧	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	2 (0.7) [0.7]	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
喉頭炎	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.0 (-1.6, 1.6)
嚥下痛	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	2 (0.7) [0.7]	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
血中リン減少	0	0	0	0	2 (0.7) [0.7]	0.0	0.0
尿中血陽性	0	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0.0	0.8 (-0.8, 2.3)
滑液包炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
子宮頚部上皮異形成	0	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0.0	0.8 (-0.8, 2.4)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
深部静脈血栓症	0	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0.0	0.8 (-0.8, 2.3)
糖尿病	0	0	0	0	2 (0.7) [0.7]	0.0	0.0
皮膚真菌感染	0	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0.0	0.8 (-0.8, 2.4)
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
歯周炎	0	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0.0	0.8 (-0.8, 2.3)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
白衣性高血圧	0	0	0	0	2 (0.7) [0.7]	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
気管支炎	3 (1.2) [1.2]	5 (2.0) [1.9]	1 (0.4) [0.4]	6 (2.1) [2.1]	1 (0.3) [0.3]	0.7 (-1.7, 3.1)	-0.8 (-2.7, 1.1)
感覚鈍麻	1 (0.4) [0.4]	4 (1.6) [1.6]	1 (0.4) [0.4]	4 (1.4) [1.4]	1 (0.3) [0.3]	1.2 (-0.9, 3.3)	-0.0 (-1.6, 1.6)
ウイルス性気道感染	1 (0.4) [0.4]	4 (1.6) [1.6]	0	4 (1.4) [1.4]	1 (0.3) [0.3]	1.2 (-0.8, 3.2)	-0.4 (-1.7, 1.0)
高比重リポ蛋白増加	0	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	4 (1.4) [1.4]	1 (0.3) [0.4]	1.2 (-0.5, 2.9)	0.4 (-0.9, 1.8)
筋骨格痛	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-2.5, 1.7)	-0.8 (-2.7, 1.1)
リンパ球減少症	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.1]	1 (0.3) [0.3]	0.0 (-1.9, 1.9)	-0.4 (-2.1, 1.3)
白内障	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	0	3 (1.1) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	0.3 (-1.4, 2.1)	-0.4 (-1.8, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
肝機能異常	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	0	3 (1.1) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.3, 2.1)	-0.4 (-1.7, 1.0)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.1) [1.1]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.4 (-1.0, 1.8)
回転性めまい	0	2 (0.8) [0.8]	0	3 (1.1) [1.1]	1 (0.3) [0.3]	0.8 (-0.8, 2.4)	0.0
皮膚乾燥	5 (2.0) [2.1]	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	-2.1 (-4.2, 0.0)	-1.7 (-3.9, 0.6)
末梢性浮腫	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.4]	-0.8 (-2.7, 1.1)	-0.8 (-2.7, 1.1)
アトピー性皮膚炎	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	-0.0 (-1.9, 1.8)	-0.4 (-2.1, 1.3)
接触皮膚炎	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-2.2, 1.3)	-0.4 (-2.2, 1.3)

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.
[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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
爪真菌症	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-2.2, 1.3)	-0.4 (-2.2, 1.3)
高血糖	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.4, 2.2)	-0.4 (-1.8, 1.0)
骨粗鬆症	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	-0.0 (-1.6, 1.6)	-0.0 (-1.6, 1.6)
疼痛	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	-0.0 (-1.5, 1.5)	-0.4 (-1.7, 1.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.3, 2.2)	0.0 (-1.5, 1.6)
湿性咳嗽	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.3, 2.2)	-0.4 (-1.8, 0.9)
尿中蛋白陽性	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.4]	-0.0 (-1.6, 1.6)	-0.0 (-1.6, 1.6)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
酒さ	1 (0.4) [0.4]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	0.5 (-1.3, 2.2)	0.0 (-1.5, 1.6)
肛門膿瘍	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
蜂巣炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
胃炎	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	0.8 (-0.8, 2.3)	0.4 (-1.0, 1.8)
単純ヘルペス	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	0.8 (-0.8, 2.3)	0.4 (-1.0, 1.7)
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
関節腫脹	0	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	0.8 (-0.8, 2.3)	0.4 (-1.0, 1.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
不正子宮出血	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
歯髄炎	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	2 (0.7) [0.7]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.4 (-1.0, 1.8)
脂漏性皮膚炎	7 (2.9) [2.8]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	-2.4 (-4.8, 0.0)	-2.4 (-4.8, 0.0)
鉄欠乏性貧血	5 (2.0) [2.1]	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	-2.1 (-4.1, 0.0)	-2.1 (-4.1, 0.0)
麦粒腫	3 (1.2) [1.2]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	-1.2 (-2.9, 0.5)	-0.8 (-2.7, 1.1)
錯感覚	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.4]	-0.4 (-2.2, 1.4)	-0.4 (-2.2, 1.3)
アレルギー性鼻炎	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-2.2, 1.4)	-0.4 (-2.2, 1.3)

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.
[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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
副鼻腔うっ血	2 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.4]	-0.8 (-2.4, 0.8)	-0.4 (-2.1, 1.3)
上気道の炎症	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-2.1, 1.4)	-0.8 (-2.3, 0.8)
齲歯	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	-0.0 (-1.5, 1.5)	-0.4 (-1.7, 1.0)
嚥下障害	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.0 (-1.5, 1.5)	0.0 (-1.5, 1.6)
鉄欠乏	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.4]	-0.4 (-1.7, 1.0)	0.0 (-1.5, 1.6)
四肢損傷	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	-0.0 (-1.6, 1.5)	-0.4 (-1.8, 1.0)
寝汗	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	0.0 (-1.5, 1.6)	-0.4 (-1.7, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
前立腺炎	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	0.0 (-1.5, 1.6)	0.0 (-1.5, 1.6)
膿疱	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.0 (-1.6, 1.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	-0.0 (-1.5, 1.5)	0.0 (-1.5, 1.6)
直腸出血	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.4]	-0.4 (-1.8, 1.0)	0.0
外陰腟真菌感染	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	-0.0 (-1.6, 1.5)	-0.0 (-1.6, 1.6)
無月経	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.4 (-1.0, 1.8)
痔瘻	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
大動脈硬化症	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
不整脈	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
喘息	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.4 (-1.0, 1.8)
血中アルブミン増加	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.4]	0.4 (-1.0, 1.8)	0.4 (-0.9, 1.8)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.4 (-1.0, 1.8)
体温上昇	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.4 (-1.0, 1.8)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
結腸異形成	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
薬物性肝障害	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.4 (-1.0, 1.8)
ドライアイ	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.4]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.4 (-0.9, 1.8)
月経困難症	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
勃起不全	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
足骨折	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
せつ	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.4]	0.4 (-1.0, 1.8)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
歯肉炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
肝酵素上昇	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.8)	0.4 (-1.0, 1.7)
椎間板突出	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.0
大腸感染	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
リンパ球百分率減少	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.4 (-1.0, 1.7)
小球性貧血	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
筋断裂	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)

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.
[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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
眼充血	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.4]	0.4 (-1.0, 1.8)	0.4 (-0.9, 1.8)
足底筋膜炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
洞性徐脈	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.8)	0.4 (-1.0, 1.7)
癜風	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.7)	0.4 (-1.0, 1.7)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
白血球数増加	0	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	1 (0.3) [0.3]	0.4 (-1.0, 1.8)	0.4 (-1.0, 1.7)
尿中白血球陽性	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	1 (0.3) [0.4]	0.4 (-1.0, 1.7)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
低ナトリウム血症	2 (0.8) [0.9]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.9 (-2.5, 0.8)	-0.5 (-2.2, 1.3)
白癬感染	2 (0.8) [0.8]	0	0	0	1 (0.3) [0.4]	-0.8 (-2.4, 0.8)	-0.8 (-2.4, 0.8)
急性腎障害	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.0 (-1.6, 1.6)
急性呼吸不全	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.0 (-1.6, 1.6)
心房細動	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
骨挫傷	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.7, 1.0)	0.0 (-1.5, 1.6)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.0 (-1.6, 1.6)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
肋軟骨炎	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.0 (-1.6, 1.6)
斑状出血	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.0 (-1.6, 1.6)
結節性紅斑	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.7, 1.0)	0.0 (-1.5, 1.6)
側腹部痛	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.7, 1.0)	0.0 (-1.5, 1.6)
しゃっくり	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.0 (-1.6, 1.6)
角膜炎	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.7, 1.0)	0.0 (-1.5, 1.6)
靭帯捻挫	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.7, 1.0)	0.0 (-1.5, 1.6)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
倦怠感	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.7, 1.0)	0.0 (-1.5, 1.6)
爪破損	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.0 (-1.6, 1.6)
光線過敏性反応	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.7, 1.0)	0.0 (-1.5, 1.6)
蛋白尿	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
失神	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
腱炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)
歯牙破折	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	-0.4 (-1.7, 1.0)	0.0 (-1.5, 1.6)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
結腸腺癌	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
副腎機能不全	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
肛門の炎症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
大動脈雑音	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
失声症	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
皮脂欠乏症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
細菌感染	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
良性脾腫瘍	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
二束ブロック	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
血中トリグリセリド増加	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
骨痛	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
ボーエン病	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
感染性滑液包炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
心不全	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
頚部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
軟骨軟化症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
慢性左室不全	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
片耳難聴	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
便意切迫	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
抑うつ気分	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
口内乾燥	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
肺気腫	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
感染性腸炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
腸炎	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
エンテロウイルス感染	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
眼外傷	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
変色便	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)

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.
[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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
転倒	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
線維腫	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
線維性組織球腫	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
葉酸欠乏	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
真菌感染	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
歯肉膿瘍	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
顆粒球数減少	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
尿中ヘモグロビン陽性	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
B型肝炎DNA測定陽性	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
高カルシウム血症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
緊張性膀胱	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
高尿酸血症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)

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.
[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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
咬傷感染	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
炎症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
故意の自傷行為	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
瘢痕そう痒感	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
黒子	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
四肢外傷性切断	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
口唇腫脹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
肝障害	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
腰椎骨折	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
肺過膨脹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
リンパ節症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
腫瘤	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
平均赤血球容積異常	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
平均赤血球容積増加	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
機械性蕁麻疹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
メニエール病	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
代謝症候群	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
排尿異常	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
僧帽弁閉鎖不全症	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
神経圧迫	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
好中球百分率増加	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
小結節	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
非感染性気管支炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
非感染性歯肉炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
肥満	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
爪甲剥離症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
口腔障害	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
骨炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
乳頭腫ウイルス感染	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
丘疹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
関節周囲炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
心膜炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
歯周病	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
静脈炎	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
胸膜感染	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
クリプトコッカス性肺炎	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
頻尿	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
睡眠の質低下	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
ヘルペス後神経痛	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
閉経後出血	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
総蛋白増加	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
肺腫瘤	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
膿皮症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
直腸分泌物	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
鼻漏	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
精液変色	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
小細胞癌	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
脊椎炎性脊髄症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
子宮頚部扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.0
くも膜下出血	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
上室性頻脈	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
腫脹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
顔面腫脹	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
耳鳴	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
抜歯	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
歯の脱落	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
上気道咳症候群	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
尿管結石症	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.7)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.0
視野欠損	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.0
ビタミンD減少	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.4]	0.0	0.4 (-0.9, 1.8)
手首関節骨折	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0.0	0.4 (-1.0, 1.8)
皮膚裂傷	1 (0.4) [0.4]	3 (1.2) [1.2]	0	3 (1.1) [1.1]	0	0.8 (-1.1, 2.7)	-0.4 (-1.7, 1.0)
カンピロバクター感染	0	1 (0.4) [0.4]	0	3 (1.1) [1.0]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
硬化性胆管炎	0	0	0	3 (1.1) [1.1]	0	0.0	0.0
脂肪肝	0	1 (0.4) [0.4]	0	3 (1.1) [1.1]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
関節損傷	0	2 (0.8) [0.8]	0	3 (1.1) [1.0]	0	0.8 (-0.8, 2.4)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
紅斑性皮疹	0	1 (0.4) [0.4]	0	3 (1.1) [1.0]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
大腸炎	3 (1.2) [1.2]	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0	-0.4 (-2.5, 1.6)	-1.2 (-2.9, 0.5)
肩回旋筋腱板症候群	2 (0.8) [0.8]	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0	-0.0 (-1.9, 1.9)	-0.8 (-2.4, 0.8)
排尿困難	1 (0.4) [0.4]	0	0	2 (0.7) [0.7]	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
人工流産	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0	0.8 (-0.8, 2.4)	0.0
ダニ皮膚炎	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0	0.8 (-0.8, 2.3)	0.0
血中カルシウム増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
血中カリウム減少	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0	0.8 (-0.8, 2.3)	0.0
呼吸困難	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
耳痛	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
甲状腺腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
骨壊死	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
過量投与	0	0	0	2 (0.7) [0.7]	0	0.0	0.0
外傷後疼痛	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0	0.8 (-0.8, 2.3)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
肺塞栓症	0	2 (0.8) [0.8]	0	2 (0.7) [0.7]	0	0.8 (-0.7, 2.3)	0.0
毛孔性皮疹	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
睡眠障害	0	1 (0.4) [0.4]	0	2 (0.7) [0.7]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
下腹部痛	3 (1.2) [1.2]	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	-1.2 (-3.0, 0.5)	-1.2 (-2.9, 0.5)
低カリウム血症	3 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.8 (-2.7, 1.1)	-1.2 (-2.9, 0.5)
痔出血	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.4 (-2.1, 1.3)	-0.8 (-2.3, 0.8)
口腔内潰瘍形成	2 (0.8) [0.8]	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	-0.8 (-2.4, 0.8)	-0.8 (-2.4, 0.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
筋骨格系胸痛	2 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	-0.4 (-2.2, 1.4)	-0.8 (-2.4, 0.8)
変形性関節症	2 (0.8) [0.8]	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.8 (-2.3, 0.8)	-0.8 (-2.3, 0.8)
アミラーゼ増加	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.0 (-1.6, 1.5)	-0.4 (-1.8, 1.0)
裂肛	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
乳房嚢胞	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.0 (-1.5, 1.5)	-0.4 (-1.7, 1.0)
うっ血性心不全	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.0 (-1.6, 1.5)	-0.4 (-1.8, 1.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.0 (-1.6, 1.5)	-0.4 (-1.8, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
食欲減退	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
糸球体濾過率減少	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0 (-1.5, 1.6)	-0.4 (-1.7, 1.0)
膿痂疹	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.0 (-1.6, 1.5)	-0.4 (-1.8, 1.0)
浸潤性乳癌	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	-0.0 (-1.6, 1.6)	-0.4 (-1.8, 1.0)
不規則月経	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
肉離れ	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.0 (-1.5, 1.5)	-0.4 (-1.7, 1.0)
筋炎	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.0 (-1.5, 1.5)	-0.4 (-1.7, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
外耳炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
腎盂腎炎	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0 (-1.5, 1.5)	-0.4 (-1.7, 1.0)
皮膚剥脱	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
皮膚亀裂	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)
脊椎関節障害	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.0 (-1.6, 1.5)	-0.4 (-1.8, 1.0)
腟出血	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	-0.0 (-1.5, 1.5)	-0.4 (-1.7, 1.0)
静脈血栓症	1 (0.4) [0.4]	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
腹壁膿瘍	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
嚢胞性ざ瘡	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
不安障害	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
大動脈瘤	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
関節炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
細菌性関節炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
細菌検査陽性	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
肺の良性新生物	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
胆道ジスキネジア	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
ブラストシスティス感染	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
出血性静脈瘤	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
血中アルブミン減少	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
血中コレステロール減少	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
血中カリウム増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
血圧上昇	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
血中ナトリウム増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
血中トリグリセリド異常	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
骨密度減少	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
脳損傷	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
乳房膿瘍	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
乳房痛	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
気管支の良性新生物	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
灼熱感	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
軟骨萎縮	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
胸部不快感	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
虚血性大腸炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
感音性難聴	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
びまん性脱毛症	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
異形成	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
外骨腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
毒性物質曝露	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
眼感染	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
眼刺激	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
眼そう痒症	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
眼部腫脹	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
仙骨骨折	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
胃潰瘍	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
全身性浮腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
ジルベール症候群	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
痛風	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
握力低下	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
肛径部膿瘍	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
皮膚血管腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
耳帯状疱疹	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
単径ヘルニア	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
腸閉塞	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
腸管ポリープ	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
関節滲出液	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
関節硬直	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
流涙増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
靭帯断裂	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
リパーゼ増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
低比重リポ蛋白減少	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
下気道感染	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
腰仙部神経根障害	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
リンパ球百分率増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
乳腺炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
メラノサイト性母斑	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
単球数増加	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
筋拘縮	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
筋痙縮	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
鼻潰瘍	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
後頭神経痛	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
浮腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
食道カンジダ症	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
食道炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
卵巣胚細胞良性奇形腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
パニック発作	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
脂肪織炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
爪囲炎	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
口囲皮膚炎	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
毛巣嚢胞	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
多嚢胞性卵巣	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
プレアルブミン減少	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
肛門周囲痛	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
総蛋白減少	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
肺挫傷	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
丘疹性皮疹	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
レイノー現象	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
直腸異形成	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
血沈亢進	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
腎機能障害	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
網状赤血球数減少	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
坐骨神経痛	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
皮膚腫瘤	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
睡眠時無呼吸症候群	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
脾腫	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
スポーツ損傷	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
軟骨下機能不全骨折	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
硬膜下滲出液	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
頻脈	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
胸椎骨折	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
甲状腺腺腫	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
埋伏歯	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
弾発指	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
過少体重	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
尿閉	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
尿検査異常	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
尿中白血球エステラーゼ陽性	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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
腟分泌物	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.4 (-1.0, 1.7)	0.0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.0	0.0
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (0.4) [0.3]	0	0.0	0.0
創傷	0	1 (0.4) [0.4]	0	1 (0.4) [0.4]	0	0.4 (-1.0, 1.8)	0.0
肛門そう痒症	2 (0.8) [0.8]	0	0	0	0	-0.8 (-2.4, 0.8)	-0.8 (-2.4, 0.8)
異汗性湿疹	2 (0.8) [0.8]	0	0	0	0	-0.8 (-2.3, 0.8)	-0.8 (-2.3, 0.8)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
動悸	2 (0.8) [0.8]	0	0	0	0	-0.8 (-2.4, 0.8)	-0.8 (-2.4, 0.8)
腹部膿瘍	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
腹部腫瘤	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
異常便	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
急性心内膜炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
急性心筋梗塞	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
動物による引っかき傷	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
強直性脊椎炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
肛門直腸感染	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
抗核抗体増加	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
腸炎性関節炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
バルトリン嚢腫	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
気管支拡張症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
カンジダ感染	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
頚髄神経根障害	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
尾骨痛	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
大腸腺腫	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
結膜充血	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
角膜混濁	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
クッシング症候群	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
皮膚糸状菌症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
医療機器に対する不耐性	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
薬物過敏症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
薬効欠如	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
味覚不全	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)
耳部腫脹	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
好酸球増加症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
てんかん	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
上強膜炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
本態性振戦	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
外耳道の外骨腫	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
眼瞼障害	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
眼瞼発疹	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
大腿ヘルニア	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
歯肉腫脹	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
舌痛	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
耐糖能障害	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
糖尿	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
出血性関節症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
血便排泄	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)
ヘモフィルス感染	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
喀血	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
血栓性痔核	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
熱中症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
水腎症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
知覚過敏	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)
高リパーゼ血症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
高体温症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)
低リン酸血症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
損傷	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
間質性肺疾患	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
椎間板変性症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
易刺激性	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
大腸穿孔	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
白血球増加症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
白血球尿	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
肝損傷	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)
リンパ球増加症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
閉経期症状	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
精神障害	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)
中耳滲出液	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)
伝染性軟属腫	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
口腔嚢胞	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
粘液便	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)
筋力低下	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
筋骨格硬直	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
腎石灰沈着症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
神経皮膚炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
卵巣静脈血栓症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
膵炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
眼窩周囲腫脹	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
光線性皮膚症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
血小板数減少	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
直腸炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
肺出血	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
壊疽性膿皮症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
直腸しぶり	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
肋骨骨折	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
交通事故	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)
異物感	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
セラチア感染	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
皮膚灼熱感	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
皮膚びらん	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
皮膚色素過剰	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
ブドウ球菌感染	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
皮下血腫	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
自殺念慮	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)
腱痛	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
腱鞘炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
血小板減少症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
トリコモナス症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)
2型糖尿病	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
潰瘍性角膜炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
臍ヘルニア	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)
ぶどう膜炎	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 0.9)

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.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.5

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Decreasing Frequency by Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 Preferred Term	-- 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 [C] Cohort 1 15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
ウイルス血症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.7, 1.0)	-0.4 (-1.7, 1.0)
外陰腟そう痒症	1 (0.4) [0.4]	0	0	0	0	-0.4 (-1.8, 1.0)	-0.4 (-1.8, 1.0)

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.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-23.

[redacted]20[redacted] 11:17 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
Any adverse event	652 (509.0) [507.1]	599 (328.4) [327.5]	636 (320.0) [318.9]	912 (287.8) [287.2]	919 (302.3) [310.0]
血液およびリンパ系障害	31 (24.2) [23.6]	28 (15.4) [15.3]	17 (8.6) [8.5]	39 (12.3) [12.6]	28 (9.2) [9.1]
貧血	13 (10.1) [9.8]	9 (4.9) [5.1]	6 (3.0) [3.0]	13 (4.1) [4.3]	9 (3.0) [2.8]
好酸球増加症	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	2 (0.7) [0.9]
鉄欠乏性貧血	5 (3.9) [4.0]	0	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
白血球増加症	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
白血球減少症	3 (2.3) [2.2]	9 (4.9) [4.8]	1 (0.5) [0.5]	12 (3.8) [3.7]	3 (1.0) [0.9]
リンパ節症	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
血液およびリンパ系障害 (Cont.)					
リンパ球増加症	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
リンパ球減少症	3 (2.3) [2.2]	3 (1.6) [1.6]	1 (0.5) [0.5]	4 (1.3) [1.3]	2 (0.7) [0.6]
小球性貧血	0	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.5]
好中球減少症	3 (2.3) [2.3]	6 (3.3) [3.2]	6 (3.0) [3.0]	6 (1.9) [2.0]	9 (3.0) [2.7]
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
脾腫	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
血小板減少症	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
心臓障害	5 (3.9) [4.0]	3 (1.6) [1.6]	8 (4.0) [4.0]	4 (1.3) [1.3]	14 (4.6) [4.6]
急性心筋梗塞	1 (0.8) [0.7]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
心臓障害 (Cont.)					
不整脈	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
心房細動	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
二束ブロック	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
心不全	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
うっ血性心不全	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
慢性左室不全	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
動悸	2 (1.6) [1.6]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
心臓障害 (Cont.)					
心膜炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
洞性徐脈	0	1 (0.5) [0.6]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
上室性頻脈	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
頻脈	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	3 (1.0) [0.9]
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	0
ジルベール症候群	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
耳および迷路障害	3 (2.3) [2.4]	4 (2.2) [2.2]	1 (0.5) [0.5]	6 (1.9) [2.0]	4 (1.3) [1.2]
感音性難聴	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
片耳難聴	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
耳痛	0	1 (0.5) [0.6]	0	2 (0.6) [0.7]	0
耳部腫脹	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
外耳道の外骨腫	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
メニエール病	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
中耳滲出液	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
回転性めまい	0	2 (1.1) [1.1]	0	3 (0.9) [1.0]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
内分泌障害	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.6]	0	2 (0.6) [0.7]	2 (0.7) [0.6]
副腎機能不全	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
クッシング症候群	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
甲状腺腫	0	1 (0.5) [0.6]	0	2 (0.6) [0.7]	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
眼障害	12 (9.4) [9.5]	9 (4.9) [4.8]	9 (4.5) [4.5]	11 (3.5) [3.3]	10 (3.3) [3.6]
眼瞼炎	1 (0.8) [0.8]	0	2 (1.0) [1.0]	0	2 (0.7) [0.8]
白内障	1 (0.8) [0.8]	3 (1.6) [1.5]	0	4 (1.3) [1.3]	1 (0.3) [0.3]
霰粒腫	0	0	3 (1.5) [1.5]	0	3 (1.0) [0.9]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
眼障害 (Cont.)					
結膜充血	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
角膜混濁	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
ドライアイ	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.5]
上強膜炎	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
眼刺激	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
眼そう痒症	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	0
眼部腫脹	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	0
眼瞼障害	1 (0.8) [0.7]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
眼障害 (Cont.)					
眼瞼発疹	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
角膜炎	1 (0.8) [0.7]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
流涙増加	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	0
眼充血	0	1 (0.5) [0.6]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.5]
眼窩周囲腫脹	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
胃腸障害	147 (114.8) [114.4]	85 (46.6) [46.2]	82 (41.3) [41.0]	138 (43.5) [44.3]	110 (36.2) [38.3]
腹部膨満	1 (0.8) [0.7]	2 (1.1) [1.1]	5 (2.5) [2.5]	2 (0.6) [0.7]	6 (2.0) [2.0]
腹部腫瘤	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
腹痛	6 (4.7) [4.9]	7 (3.8) [3.9]	3 (1.5) [1.5]	10 (3.2) [3.1]	3 (1.0) [1.2]
下腹部痛	4 (3.1) [3.0]	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
上腹部痛	2 (1.6) [1.6]	4 (2.2) [2.3]	2 (1.0) [1.0]	6 (1.9) [2.0]	3 (1.0) [1.1]
腹部圧痛	0	0	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.2]	3 (1.0) [1.1]
異常便	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
裂肛	1 (0.8) [0.7]	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
痔瘻	0	0	3 (1.5) [1.5]	1 (0.3) [0.3]	3 (1.0) [1.0]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
胃腸障害 (Cont.)					
肛門の炎症	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
肛門そう痒症	2 (1.6) [1.6]	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	2 (1.6) [1.7]	1 (0.5) [0.5]	3 (1.5) [1.5]	1 (0.3) [0.2]	4 (1.3) [1.2]
大腸炎	3 (2.3) [2.3]	2 (1.1) [1.0]	0	2 (0.6) [0.6]	0
虚血性大腸炎	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	0
潰瘍性大腸炎	80 (62.5) [61.8]	35 (19.2) [19.1]	19 (9.6) [9.5]	56 (17.7) [18.2]	28 (9.2) [9.8]
結腸異形成	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
便秘	2 (1.6) [1.4]	4 (2.2) [2.3]	6 (3.0) [3.0]	6 (1.9) [2.0]	8 (2.6) [2.6]
便意切迫	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
胃腸障害 (Cont.)					
齲歯	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
下痢	2 (1.6) [1.4]	2 (1.1) [1.2]	2 (1.0) [1.0]	4 (1.3) [1.3]	2 (0.7) [0.8]
口内乾燥	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
消化不良	3 (2.3) [2.2]	1 (0.5) [0.6]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	2 (0.7) [0.6]
嚥下障害	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
小腸炎	0	1 (0.5) [0.6]	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.7) [0.8]
腸炎	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
変色便	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
大腿ヘルニア	1 (0.8) [0.7]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
胃腸障害 (Cont.)					
鼓腸	3 (2.3) [2.4]	0	2 (1.0) [1.0]	0	2 (0.7) [0.8]
胃潰瘍	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
胃炎	0	2 (1.1) [1.1]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.3]
胃食道逆流性疾患	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.6]	3 (1.5) [1.5]	3 (0.9) [1.0]	3 (1.0) [1.1]
歯肉腫脹	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
舌痛	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
痔出血	2 (1.6) [1.4]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
痔核	1 (0.8) [0.7]	4 (2.2) [2.1]	2 (1.0) [1.0]	7 (2.2) [2.3]	3 (1.0) [1.1]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
胃腸障害 (Cont.)					
血栓性痔核	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
単径ヘルニア	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	0
腸閉塞	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
腸管ポリープ	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.5]
大腸穿孔	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
大腸ポリープ	2 (1.6) [1.6]	0	0	0	3 (1.0) [0.9]
口唇腫脹	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
口腔嚢胞	1 (0.8) [0.8]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
胃腸障害 (Cont.)					
口腔内潰瘍形成	2 (1.6) [1.7]	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
粘液便	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
悪心	6 (4.7) [5.0]	4 (2.2) [2.1]	5 (2.5) [2.5]	8 (2.5) [2.5]	6 (2.0) [2.0]
非感染性歯肉炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
嚥下痛	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	2 (0.7) [0.6]
食道炎	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
口腔障害	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
膵炎	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
歯周病	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	--- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ---			--- M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] ---	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
胃腸障害 (Cont.)					
肛門周囲痛	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
直腸炎	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
直腸分泌物	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
直腸異形成	0	0	0	2 (0.6) [0.7]	0
直腸出血	1 (0.8) [0.8]	0	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.7) [0.9]
直腸しぶり	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
口内炎	3 (2.3) [2.4]	0	4 (2.0) [2.0]	0	4 (1.3) [1.3]
埋伏歯	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
歯の脱落	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
胃腸障害 (Cont.)					
歯痛	0	3 (1.6) [1.6]	2 (1.0) [1.0]	5 (1.6) [1.7]	3 (1.0) [0.9]
臍ヘルニア	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.7) [0.6]
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (20.3) [20.5]	19 (10.4) [10.4]	25 (12.6) [12.5]	31 (9.8) [9.5]	36 (11.8) [12.7]
胸部不快感	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
胸痛	1 (0.8) [0.7]	3 (1.6) [1.6]	2 (1.0) [1.0]	3 (0.9) [1.0]	4 (1.3) [1.4]
悪寒	2 (1.6) [1.6]	2 (1.1) [1.1]	0	2 (0.6) [0.5]	2 (0.7) [0.8]
医療機器に対する不耐性	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
薬効欠如	1 (0.8) [0.8]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	--------- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ---------			---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]---	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)					
異形成	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
疲労	5 (3.9) [4.1]	2 (1.1) [1.1]	3 (1.5) [1.5]	6 (1.9) [1.7]	5 (1.6) [1.6]
全身性浮腫	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
高体温症	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
炎症	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
インフルエンザ様疾患	1 (0.8) [0.8]	0	2 (1.0) [1.0]	2 (0.6) [0.6]	2 (0.7) [0.6]
倦怠感	1 (0.8) [0.7]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
腫瘤	0	0	2 (1.0) [1.0]	0	2 (0.7) [0.9]
小結節	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]

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.

[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.

SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)					
浮腫	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	0
末梢性浮腫	3 (2.3) [2.3]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.5]
疼痛	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.5]	0	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.3]
末梢腫脹	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.2]	2 (0.7) [0.8]
発熱	7 (5.5) [5.5]	6 (3.3) [3.3]	9 (4.5) [4.5]	9 (2.8) [3.0]	12 (3.9) [4.2]
異物感	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
腫脹	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
顔面腫脹	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	--- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ---			--- M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] ---	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
肝胆道系障害	3 (2.3) [2.3]	6 (3.3) [3.2]	2 (1.0) [1.0]	13 (4.1) [4.1]	3 (1.0) [1.1]
胆道ジスキネジア	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
硬化性胆管炎	0	0	0	3 (0.9) [0.9]	0
薬物性肝障害	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
肝機能異常	2 (1.6) [1.4]	3 (1.6) [1.5]	0	4 (1.3) [1.2]	1 (0.3) [0.3]
脂肪肝	0	1 (0.5) [0.6]	0	3 (0.9) [1.0]	0
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
肝障害	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
肝損傷	1 (0.8) [0.8]	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.

[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.

SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	--- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ---			---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]---	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
免疫系障害	1 (0.8) [0.8]	2 (1.1) [1.0]	2 (1.0) [1.0]	2 (0.6) [0.6]	3 (1.0) [0.9]
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
薬物過敏症	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	2 (1.1) [1.0]	2 (1.0) [1.0]	2 (0.6) [0.6]	2 (0.7) [0.6]
感染症および寄生虫症	122 (95.2) [94.9]	157 (86.1) [85.7]	169 (85.0) [84.8]	229 (72.3) [72.3]	240 (79.0) [80.2]
腹部膿瘍	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
腹壁膿瘍	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
ダニ皮膚炎	0	2 (1.1) [1.0]	0	2 (0.6) [0.6]	0
急性心内膜炎	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
肛門膿瘍	0	2 (1.1) [1.0]	0	3 (0.9) [1.0]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
肛門直腸感染	2 (1.6) [1.4]	0	0	0	0
細菌性関節炎	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
無症候性COVID-19	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	2 (0.7) [0.6]
細菌感染	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
ブラストシスティス感染	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
乳房膿瘍	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
気管支炎	3 (2.3) [2.3]	6 (3.3) [3.1]	1 (0.5) [0.5]	7 (2.2) [2.2]	1 (0.3) [0.3]
感染性滑液包炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
COVID-19	9 (7.0) [7.4]	4 (2.2) [2.2]	8 (4.0) [4.1]	9 (2.8) [2.9]	17 (5.6) [5.4]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
COVID-19肺炎	1 (0.8) [0.8]	0	2 (1.0) [1.0]	3 (0.9) [1.0]	3 (1.0) [0.9]
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
カンピロバクター感染	0	1 (0.5) [0.5]	0	3 (0.9) [0.9]	0
カンジダ感染	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (0.5) [0.5]	0	4 (1.3) [1.4]	2 (0.7) [0.6]
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (1.6) [1.6]	1 (0.5) [0.5]	2 (1.0) [1.0]	2 (0.6) [0.7]	4 (1.3) [1.6]
結膜炎	0	2 (1.1) [1.0]	1 (0.5) [0.5]	3 (0.9) [0.9]	2 (0.7) [0.6]
膀胱炎	0	3 (1.6) [1.7]	2 (1.0) [1.0]	7 (2.2) [2.1]	2 (0.7) [0.6]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
サイトメガロウイルス感染	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
毛嚢虫症	0	3 (1.6) [1.5]	2 (1.0) [1.0]	3 (0.9) [1.0]	4 (1.3) [1.3]
皮膚糸状菌症	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
耳感染	0	1 (0.5) [0.6]	2 (1.0) [1.0]	3 (0.9) [0.9]	2 (0.7) [0.6]
感染性腸炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
エンテロウイルス感染	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
眼感染	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
毛包炎	4 (3.1) [3.1]	4 (2.2) [2.2]	10 (5.0) [5.1]	4 (1.3) [1.3]	12 (3.9) [4.0]
真菌感染	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
皮膚真菌感染	0	0	2 (1.0) [1.0]	0	2 (0.7) [0.6]
せつ	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.5]
胃腸炎	4 (3.1) [3.1]	5 (2.7) [2.9]	3 (1.5) [1.5]	5 (1.6) [1.7]	5 (1.6) [1.6]
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (1.0) [1.0]	2 (0.6) [0.6]	3 (1.0) [1.1]
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
歯肉膿瘍	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
歯肉炎	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
単径部膿瘍	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
ヘモフィルス感染	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
単純ヘルペス	0	2 (1.1) [1.0]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.3]
帯状疱疹	0	10 (5.5) [5.3]	11 (5.5) [5.5]	16 (5.0) [5.0]	17 (5.6) [5.4]
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
耳帯状疱疹	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
麦粒腫	3 (2.3) [2.4]	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
膿痂疹	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
咬傷感染	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
インフルエンザ	3 (2.3) [2.4]	7 (3.8) [3.9]	10 (5.0) [5.0]	9 (2.8) [2.7]	10 (3.3) [3.4]
大腸感染	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
喉頭炎	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.5) [0.5]	0	2 (0.7) [0.6]
潜伏結核	0	0	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.2]	4 (1.3) [1.3]
下気道感染	0	1 (0.5) [0.5]	0	2 (0.6) [0.5]	0
乳腺炎	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
伝染性軟属腫	1 (0.8) [0.7]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
上咽頭炎	21 (16.4) [15.9]	31 (17.0) [17.5]	37 (18.6) [18.6]	39 (12.3) [12.6]	44 (14.5) [14.6]
食道カンジダ症	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
爪真菌症	2 (1.6) [1.6]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
口腔カンジダ症	2 (1.6) [1.7]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.7) [0.6]
口腔ヘルペス	4 (3.1) [3.2]	7 (3.8) [3.7]	8 (4.0) [4.0]	7 (2.2) [2.3]	14 (4.6) [5.1]
外耳炎	1 (0.8) [0.8]	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
乳頭腫ウイルス感染	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
爪囲炎	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
歯周炎	0	0	2 (1.0) [1.0]	0	2 (0.7) [0.6]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
咽頭炎	3 (2.3) [2.3]	2 (1.1) [1.1]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.7]	2 (0.7) [0.8]
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.8) [0.7]	2 (1.1) [1.1]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.3]
毛巣嚢胞	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
胸膜感染	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
肺炎	4 (3.1) [3.0]	1 (0.5) [0.5]	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	3 (1.0) [0.9]
クリプトコッカス性肺炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
歯髄炎	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.3]
膿疱	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
腎盂腎炎	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	0
膿皮症	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
ウイルス性気道感染	1 (0.8) [0.7]	4 (2.2) [2.1]	0	4 (1.3) [1.3]	1 (0.3) [0.3]
鼻炎	2 (1.6) [1.4]	1 (0.5) [0.5]	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.2]	2 (0.7) [0.6]
セラチア感染	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
副鼻腔炎	4 (3.1) [3.2]	2 (1.1) [1.1]	3 (1.5) [1.5]	5 (1.6) [1.7]	5 (1.6) [1.9]
ブドウ球菌感染	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
白癬感染	2 (1.6) [1.6]	0	0	0	1 (0.3) [0.5]
足部白癬	2 (1.6) [1.4]	3 (1.6) [1.7]	1 (0.5) [0.5]	3 (0.9) [1.0]	2 (0.7) [0.6]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
癜風	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
扁桃炎	1 (0.8) [0.7]	2 (1.1) [1.0]	3 (1.5) [1.5]	3 (0.9) [1.0]	3 (1.0) [0.9]
歯膿瘍	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	2 (0.7) [0.6]
歯感染	3 (2.3) [2.4]	0	3 (1.5) [1.5]	1 (0.3) [0.3]	3 (1.0) [1.1]
トリコモナス症	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
上気道感染	9 (7.0) [6.6]	13 (7.1) [7.0]	14 (7.0) [7.0]	17 (5.4) [5.3]	14 (4.6) [4.6]
尿路感染	7 (5.5) [5.7]	10 (5.5) [5.5]	3 (1.5) [1.5]	14 (4.4) [4.2]	6 (2.0) [2.3]
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
ウイルス血症	1 (0.8) [0.7]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
ウイルス感染	0	1 (0.5) [0.5]	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.7) [0.8]
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
ウイルス性上気道感染	4 (3.1) [3.0]	1 (0.5) [0.6]	4 (2.0) [2.0]	1 (0.3) [0.3]	5 (1.6) [1.7]
外陰部腟カンジダ症	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	6 (2.0) [2.2]
外陰腟真菌感染	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
傷害、中毒および処置合併症	13 (10.1) [9.9]	13 (7.1) [7.0]	10 (5.0) [5.1]	23 (7.3) [6.9]	14 (4.6) [4.4]
動物による引っかき傷	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
骨挫傷	1 (0.8) [0.7]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
挫傷	0	0	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.2]	3 (1.0) [1.0]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)					
毒性物質曝露	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
眼外傷	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
転倒	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
足骨折	0	0	0	2 (0.6) [0.5]	1 (0.3) [0.3]
仙骨骨折	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
熱中症	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
損傷	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
関節損傷	0	2 (1.1) [1.1]	0	3 (0.9) [0.8]	0
靭帯断裂	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)					
靭帯捻挫	1 (0.8) [0.7]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
四肢損傷	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
四肢外傷性切断	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
腰椎骨折	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
筋断裂	0	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
肉離れ	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
過量投与	0	0	0	2 (0.6) [0.6]	0
外傷後疼痛	0	2 (1.1) [1.1]	0	2 (0.6) [0.6]	0
肺挫傷	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)					
肋骨骨折	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
交通事故	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
皮膚裂傷	1 (0.8) [0.7]	3 (1.6) [1.6]	0	3 (0.9) [1.0]	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
スポーツ損傷	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
皮下血腫	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
胸椎骨折	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
歯牙破折	1 (0.8) [0.7]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
創傷	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)					
手首関節骨折	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
臨床検査	29 (22.6) [22.6]	97 (53.2) [53.4]	101 (50.8) [50.6]	137 (43.2) [43.1]	153 (50.3) [51.4]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8) [0.7]	8 (4.4) [4.6]	6 (3.0) [3.0]	9 (2.8) [3.0]	8 (2.6) [2.5]
アミラーゼ増加	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
抗核抗体増加	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
大動脈雑音	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6) [1.6]	9 (4.9) [5.2]	4 (2.0) [2.0]	9 (2.8) [3.0]	6 (2.0) [1.9]
細菌検査陽性	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
血中アルブミン減少	0	2 (1.1) [1.0]	0	2 (0.6) [0.6]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
臨床検査 (Cont.)					
血中アルブミン増加	0	1 (0.5) [0.6]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.5]
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
血中ビリルビン増加	0	3 (1.6) [1.6]	3 (1.5) [1.5]	3 (0.9) [1.0]	5 (1.6) [1.7]
血中カルシウム増加	0	1 (0.5) [0.6]	0	2 (0.6) [0.6]	0
血中コレステロール減少	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
血中コレステロール増加	0	2 (1.1) [1.1]	6 (3.0) [3.0]	2 (0.6) [0.6]	8 (2.6) [2.6]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (3.9) [4.1]	14 (7.7) [7.7]	22 (11.1) [11.1]	21 (6.6) [6.6]	33 (10.9) [10.4]
血中クレアチニン増加	2 (1.6) [1.4]	0	4 (2.0) [2.0]	0	4 (1.3) [1.4]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	--- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ---			--- M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] ---	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
臨床検査 (Cont.)					
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
血中リン減少	0	0	0	0	2 (0.7) [0.8]
血中カリウム減少	0	2 (1.1) [1.1]	0	2 (0.6) [0.6]	0
血中カリウム増加	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
血圧上昇	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
血中ナトリウム増加	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
血中トリグリセリド異常	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
臨床検査 (Cont.)					
尿中血陽性	0	0	2 (1.0) [1.0]	0	2 (0.7) [0.6]
体温上昇	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
骨密度減少	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8) [0.8]	5 (2.7) [2.8]	1 (0.5) [0.5]	9 (2.8) [3.0]	3 (1.0) [0.9]
糸球体濾過率減少	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
顆粒球数減少	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
握力低下	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
臨床検査 (Cont.)					
ヘモグロビン減少	1 (0.8) [0.8]	2 (1.1) [1.0]	1 (0.5) [0.5]	3 (0.9) [0.9]	5 (1.6) [1.7]
尿中ヘモグロビン陽性	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
肝酵素上昇	0	1 (0.5) [0.6]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
B型肝炎DNA測定陽性	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
高比重リポ蛋白増加	0	3 (1.6) [1.7]	1 (0.5) [0.5]	4 (1.3) [1.2]	1 (0.3) [0.5]
リパーゼ増加	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	2 (0.7) [0.6]
低比重リポ蛋白減少	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.5) [0.5]	6 (3.0) [3.0]	1 (0.3) [0.2]	6 (2.0) [2.1]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
臨床検査 (Cont.)					
リンパ球数減少	2 (1.6) [1.6]	5 (2.7) [2.8]	5 (2.5) [2.5]	8 (2.5) [2.4]	7 (2.3) [2.8]
リンパ球数増加	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.7) [0.8]
リンパ球百分率減少	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
リンパ球百分率増加	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
平均赤血球容積異常	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
平均赤血球容積増加	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
単球数増加	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
好中球数減少	4 (3.1) [3.1]	5 (2.7) [2.8]	11 (5.5) [5.5]	9 (2.8) [2.8]	15 (4.9) [4.8]
好中球数増加	2 (1.6) [1.6]	2 (1.1) [1.1]	2 (1.0) [1.0]	4 (1.3) [1.2]	3 (1.0) [1.1]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
臨床検査 (Cont.)					
好中球百分率増加	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
血小板数減少	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	2 (1.0) [1.0]	0	3 (1.0) [1.2]
プレアルブミン減少	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
総蛋白減少	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
総蛋白増加	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
尿中蛋白陽性	1 (0.8) [0.8]	2 (1.1) [1.2]	1 (0.5) [0.5]	3 (0.9) [1.0]	1 (0.3) [0.5]
赤血球数減少	0	1 (0.5) [0.5]	2 (1.0) [1.0]	2 (0.6) [0.6]	4 (1.3) [1.4]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
臨床検査 (Cont.)					
血沈亢進	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
網状赤血球数減少	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
尿検査異常	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (0.3) [0.5]
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	0	2 (0.6) [0.5]	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
体重増加	0	1 (0.5) [0.6]	2 (1.0) [1.0]	2 (0.6) [0.7]	3 (1.0) [0.9]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
臨床検査 (Cont.)					
白血球数減少	3 (2.3) [2.3]	5 (2.7) [2.7]	6 (3.0) [3.0]	7 (2.2) [2.1]	9 (3.0) [3.1]
白血球数増加	0	1 (0.5) [0.6]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
尿中白血球陽性	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.5]
代謝および栄養障害	16 (12.5) [12.2]	18 (9.9) [10.2]	15 (7.5) [7.5]	23 (7.3) [7.4]	24 (7.9) [8.0]
食欲減退	1 (0.8) [0.7]	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
糖尿病	0	0	0	0	2 (0.7) [0.6]
脂質異常症	0	4 (2.2) [2.2]	1 (0.5) [0.5]	4 (1.3) [1.2]	2 (0.7) [0.6]
葉酸欠乏	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
耐糖能障害	1 (0.8) [0.7]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
代謝および栄養障害 (Cont.)					
痛風	0	2 (1.1) [1.2]	0	3 (0.9) [1.0]	0
高カルシウム血症	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
高コレステロール血症	2 (1.6) [1.4]	4 (2.2) [2.3]	4 (2.0) [2.0]	4 (1.3) [1.4]	6 (2.0) [2.0]
高血糖	1 (0.8) [0.8]	3 (1.6) [1.8]	0	3 (0.9) [1.0]	1 (0.3) [0.3]
高リパーゼ血症	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
高脂血症	0	1 (0.5) [0.6]	2 (1.0) [1.0]	2 (0.6) [0.6]	2 (0.7) [0.9]
高尿酸血症	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
低カリウム血症	3 (2.3) [2.3]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
低ナトリウム血症	2 (1.6) [1.7]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
代謝および栄養障害 (Cont.)					
低リン酸血症	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
鉄欠乏	1 (0.8) [0.7]	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.2]	1 (0.3) [0.5]
代謝症候群	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
肥満	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
2型糖尿病	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
過少体重	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
ビタミンD欠乏	2 (1.6) [1.4]	3 (1.6) [1.6]	2 (1.0) [1.0]	3 (0.9) [1.0]	4 (1.3) [1.2]
筋骨格系および結合組織障害	75 (58.6) [58.1]	41 (22.5) [22.6]	33 (16.6) [16.6]	74 (23.4) [23.1]	48 (15.8) [16.8]
強直性脊椎炎	1 (0.8) [0.7]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	--- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ---			--- M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] ---	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
関節痛	24 (18.7) [18.9]	13 (7.1) [7.2]	8 (4.0) [4.0]	23 (7.3) [7.3]	13 (4.3) [4.7]
関節炎	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	0
腸炎性関節炎	3 (2.3) [2.2]	0	0	0	0
関節障害	7 (5.5) [5.4]	1 (0.5) [0.6]	3 (1.5) [1.5]	3 (0.9) [1.0]	3 (1.0) [1.0]
背部痛	10 (7.8) [7.9]	7 (3.8) [4.0]	1 (0.5) [0.5]	12 (3.8) [3.9]	3 (1.0) [1.1]
骨痛	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
滑液包炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	2 (0.7) [0.8]
軟骨萎縮	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
頚部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
軟骨軟化症	0	0	2 (1.0) [1.0]	0	2 (0.7) [0.6]
尾骨痛	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
肋軟骨炎	2 (1.6) [1.7]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
外骨腫	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
側腹部痛	1 (0.8) [0.7]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
出血性関節症	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
椎間板変性症	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.5]
関節滲出液	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	--- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ---			--- M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] ---	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
関節硬直	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
関節腫脹	0	2 (1.1) [1.1]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.3]
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
筋拘縮	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
筋痙縮	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
筋力低下	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	3 (2.3) [2.3]	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
筋骨格痛	3 (2.3) [2.3]	2 (1.1) [1.1]	1 (0.5) [0.5]	3 (0.9) [0.9]	1 (0.3) [0.3]
筋骨格硬直	1 (0.8) [0.7]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
筋肉痛	2 (1.6) [1.4]	2 (1.1) [1.1]	0	5 (1.6) [1.5]	3 (1.0) [1.1]
筋炎	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
頚部痛	1 (0.8) [0.8]	2 (1.1) [1.2]	2 (1.0) [1.0]	2 (0.6) [0.7]	2 (0.7) [0.6]
骨炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
変形性関節症	2 (1.6) [1.4]	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
骨壊死	0	1 (0.5) [0.5]	0	2 (0.6) [0.6]	0
骨減少症	0	1 (0.5) [0.5]	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.7) [0.8]
骨粗鬆症	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.6]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.3]
四肢痛	3 (2.3) [2.2]	1 (0.5) [0.6]	3 (1.5) [1.5]	1 (0.3) [0.3]	5 (1.6) [1.8]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)					
関節周囲炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
足底筋膜炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
肩回旋筋腱板症候群	2 (1.6) [1.6]	2 (1.1) [1.0]	0	2 (0.6) [0.6]	0
脊椎関節障害	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	0	2 (0.6) [0.5]	0
軟骨下機能不全骨折	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
腱痛	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
腱炎	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
腱鞘炎	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
弾発指	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	--- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ---			--- M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] ---	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.3) [2.5]	5 (2.7) [2.8]	9 (4.5) [4.5]	8 (2.5) [2.3]	17 (5.6) [5.5]
結腸腺癌	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
基底細胞癌	0	0	3 (1.5) [1.5]	0	5 (1.6) [1.6]
肺の良性新生物	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
良性脾腫瘍	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
ボーエン病	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
気管支の良性新生物	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
大腸腺腫	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
線維腫	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)					
線維性組織球腫	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
皮膚血管腫	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
浸潤性乳癌	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
メラノサイト性母斑	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
卵巣胚細胞良性奇形腫	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	0
脂漏性角化症	1 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	2 (0.7) [0.6]
皮膚乳頭腫	0	0	2 (1.0) [1.0]	0	3 (1.0) [0.9]
小細胞癌	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
子宮頚部扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.3) [0.5]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)					
甲状腺腺腫	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
神経系障害	29 (22.6) [23.0]	19 (10.4) [10.4]	20 (10.1) [10.0]	33 (10.4) [10.0]	36 (11.8) [11.8]
脳損傷	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
灼熱感	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
手根管症候群	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.5]	2 (1.0) [1.0]	2 (0.6) [0.6]	2 (0.7) [0.6]
脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
頚髄神経根障害	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
浮動性めまい	3 (2.3) [2.4]	2 (1.1) [1.1]	2 (1.0) [1.0]	3 (0.9) [1.0]	5 (1.6) [1.6]
味覚不全	1 (0.8) [0.8]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
神経系障害 (Cont.)					
てんかん	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
本態性振戦	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
頭痛	11 (8.6) [8.5]	7 (3.8) [3.8]	8 (4.0) [4.0]	14 (4.4) [4.2]	14 (4.6) [4.6]
知覚過敏	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.8) [0.8]	4 (2.2) [2.3]	1 (0.5) [0.5]	4 (1.3) [1.4]	1 (0.3) [0.3]
腰仙部神経根障害	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
片頭痛	4 (3.1) [3.2]	1 (0.5) [0.5]	3 (1.5) [1.5]	3 (0.9) [0.8]	3 (1.0) [1.1]
神経圧迫	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
末梢性ニューロパチー	1 (0.8) [0.8]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
神経系障害 (Cont.)					
後頭神経痛	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
錯感覚	2 (1.6) [1.6]	1 (0.5) [0.6]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.5]
睡眠の質低下	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
坐骨神経痛	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
脊椎炎性脊髄症	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
くも膜下出血	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
硬膜下滲出液	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
神経系障害 (Cont.)					
失神	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
視野欠損	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
精神障害	16 (12.5) [12.8]	7 (3.8) [3.7]	15 (7.5) [7.5]	11 (3.5) [3.3]	19 (6.3) [6.3]
不安	5 (3.9) [3.9]	1 (0.5) [0.5]	2 (1.0) [1.0]	2 (0.6) [0.6]	3 (1.0) [0.9]
不安障害	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
うつ病	2 (1.6) [1.7]	1 (0.5) [0.5]	4 (2.0) [2.0]	2 (0.6) [0.7]	5 (1.6) [1.7]
不眠症	6 (4.7) [4.7]	2 (1.1) [1.1]	8 (4.0) [4.0]	3 (0.9) [0.8]	9 (3.0) [2.9]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
精神障害 (Cont.)					
故意の自傷行為	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
易刺激性	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
精神障害	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
パニック発作	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
睡眠障害	0	1 (0.5) [0.5]	0	2 (0.6) [0.6]	0
自殺念慮	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
腎および尿路障害	11 (8.6) [8.5]	6 (3.3) [3.3]	13 (6.5) [6.5]	8 (2.5) [2.5]	14 (4.6) [4.6]
急性腎障害	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
排尿困難	1 (0.8) [0.8]	0	0	2 (0.6) [0.7]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
腎および尿路障害 (Cont.)					
糖尿	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
血尿	2 (1.6) [1.7]	1 (0.5) [0.6]	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.7) [0.6]
水腎症	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
白血球尿	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
排尿異常	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
腎石灰沈着症	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
腎結石症	2 (1.6) [1.6]	3 (1.6) [1.7]	2 (1.0) [1.0]	3 (0.9) [0.9]	2 (0.7) [0.6]
頻尿	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
腎および尿路障害 (Cont.)					
蛋白尿	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
腎仙痛	0	0	4 (2.0) [2.0]	0	4 (1.3) [1.4]
腎機能障害	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
尿管結石症	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
尿閉	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	0
生殖系および乳房障害	8 (6.2) [6.2]	10 (5.5) [5.4]	6 (3.0) [3.0]	15 (4.7) [4.8]	10 (3.3) [3.3]
無月経	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
バルトリン嚢腫	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	3 (0.9) [1.0]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	--- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ---			--- M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] ---	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
生殖系および乳房障害 (Cont.)					
乳房嚢胞	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
乳房痛	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
子宮頚部上皮異形成	0	0	2 (1.0) [1.0]	0	2 (0.7) [0.8]
月経困難症	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
勃起不全	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
閉経期症状	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
不規則月経	1 (0.8) [0.7]	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
不正子宮出血	0	1 (0.5) [0.5]	0	2 (0.6) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
卵巣静脈血栓症	1 (0.8) [0.8]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
生殖系および乳房障害 (Cont.)					
多嚢胞性卵巣	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
閉経後出血	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
前立腺炎	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.6]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
精液変色	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
膣分泌物	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
膣出血	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
外陰膣そう痒症	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (18.7) [18.5]	15 (8.2) [8.4]	27 (13.6) [13.5]	26 (8.2) [8.1]	34 (11.2) [12.0]
急性呼吸不全	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)					
失声症	0	0	0	0	2 (0.7) [0.6]
喘息	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
気管支拡張症	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
咳嗽	3 (2.3) [2.2]	3 (1.6) [1.6]	5 (2.5) [2.5]	5 (1.6) [1.7]	5 (1.6) [1.8]
呼吸困難	0	1 (0.5) [0.6]	0	2 (0.6) [0.6]	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
肺気腫	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
鼻出血	0	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	3 (1.0) [1.1]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)					
喀血	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
しゃっくり	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
間質性肺疾患	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
肺過膨脹	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
鼻閉	3 (2.3) [2.3]	0	2 (1.0) [1.0]	0	2 (0.7) [0.8]
鼻潰瘍	0	0	0	2 (0.6) [0.7]	0
非感染性気管支炎	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
口腔咽頭痛	5 (3.9) [3.7]	3 (1.6) [1.7]	6 (3.0) [3.0]	6 (1.9) [1.8]	7 (2.3) [2.5]
湿性咳嗽	1 (0.8) [0.8]	2 (1.1) [1.2]	0	2 (0.6) [0.7]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	--- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ---			--- M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] ---	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)					
肺塞栓症	0	2 (1.1) [1.1]	0	2 (0.6) [0.5]	0
肺出血	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
肺腫瘤	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
アレルギー性鼻炎	2 (1.6) [1.6]	1 (0.5) [0.6]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
鼻漏	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
副鼻腔うっ血	2 (1.6) [1.6]	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.2]	1 (0.3) [0.5]
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
上気道の炎症	2 (1.6) [1.4]	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)					
上気道咳症候群	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
皮膚および皮下組織障害	73 (57.0) [56.6]	42 (23.0) [22.6]	61 (30.7) [30.6]	61 (19.3) [18.8]	79 (26.0) [26.6]
ざ瘡	8 (6.2) [6.1]	9 (4.9) [4.7]	9 (4.5) [4.5]	11 (3.5) [3.4]	12 (3.9) [4.4]
嚢胞性ざ瘡	0	0	0	1 (0.3) [0.2]	0
脱毛症	0	2 (1.1) [1.1]	3 (1.5) [1.5]	3 (0.9) [0.8]	4 (1.3) [1.4]
皮脂欠乏症	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
皮膚炎	3 (2.3) [2.3]	2 (1.1) [1.0]	3 (1.5) [1.5]	2 (0.6) [0.6]	3 (1.0) [0.9]
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
アトピー性皮膚炎	3 (2.3) [2.3]	2 (1.1) [1.0]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.3]
接触皮膚炎	2 (1.6) [1.6]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.3]
びまん性脱毛症	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
皮膚乾燥	5 (3.9) [4.1]	0	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.6]	1 (0.3) [0.3]
異汗性湿疹	2 (1.6) [1.4]	0	0	0	0
斑状出血	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
湿疹	5 (3.9) [3.8]	2 (1.1) [1.1]	5 (2.5) [2.5]	3 (0.9) [0.9]	7 (2.3) [2.2]
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.5) [0.5]	0	2 (0.7) [0.6]
紅斑	3 (2.3) [2.4]	3 (1.6) [1.6]	1 (0.5) [0.5]	3 (0.9) [0.9]	3 (1.0) [1.1]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
結節性紅斑	1 (0.8) [0.7]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
瘢痕そう痒感	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
黒子	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
機械性蕁麻疹	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
神経皮膚炎	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
寝汗	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
爪破損	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
爪甲剥離症	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
脂肪織炎	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
丘疹	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
口囲皮膚炎	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
光線性皮膚症	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.8) [0.7]	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
そう痒症	8 (6.2) [6.5]	2 (1.1) [1.1]	1 (0.5) [0.5]	3 (0.9) [0.8]	2 (0.7) [0.6]
壊疽性膿皮症	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
発疹	8 (6.2) [6.5]	7 (3.8) [3.8]	11 (5.5) [5.5]	9 (2.8) [2.8]	14 (4.6) [4.8]
紅斑性皮疹	0	1 (0.5) [0.5]	0	3 (0.9) [0.9]	0
毛孔性皮疹	0	1 (0.5) [0.6]	0	2 (0.6) [0.6]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=245) (PYs=128.1) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0) Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
斑状皮疹	0	1 (0.5) [0.6]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.7) [0.8]
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8) [0.7]	1 (0.5) [0.5]	4 (2.0) [2.0]	1 (0.3) [0.3]	4 (1.3) [1.2]
丘疹性皮疹	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.5]
酒さ	1 (0.8) [0.7]	2 (1.1) [1.2]	1 (0.5) [0.5]	2 (0.6) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
脂漏性皮膚炎	7 (5.5) [5.3]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.2]	1 (0.3) [0.3]
皮膚灼熱感	1 (0.8) [0.8]	0	0	0	0
皮膚びらん	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.8) [0.7]	0	0	1 (0.3) [0.3]	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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events(E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)					
皮膚亀裂	1 (0.8) [0.8]	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
皮膚色素過剰	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	2 (1.0) [1.0]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.7) [0.8]
皮膚腫瘤	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.5) [0.5]	0	1 (0.3) [0.3]
蕁麻疹	3 (2.3) [2.2]	0	5 (2.5) [2.5]	0	5 (1.6) [1.6]
外科および内科処置	0	2 (1.1) [1.2]	0	2 (0.6) [0.7]	1 (0.3) [0.3]
人工流産	0	2 (1.1) [1.2]	0	2 (0.6) [0.7]	0
抜歯	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]			M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
血管障害	4 (3.1) [3.1]	9 (4.9) [5.1]	11 (5.5) [5.6]	15 (4.7) [5.1]	20 (6.6) [6.6]
大動脈瘤	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
大動脈硬化症	0	0	1 (0.5) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.3) [0.3]
出血性静脈瘤	0	1 (0.5) [0.6]	0	1 (0.3) [0.3]	0
深部静脈血栓症	0	0	2 (1.0) [1.0]	0	2 (0.7) [0.6]
高血圧	2 (1.6) [1.6]	7 (3.8) [4.0]	8 (4.0) [4.0]	10 (3.2) [3.4]	11 (3.6) [3.8]
低血圧	1 (0.8) [0.7]	0	0	0	2 (0.7) [0.6]
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]
静脈炎	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.2

Treatment-Emergent Adverse Events in Exposure-Adjusted Event Rate per 100 Patient Years
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set)

	--------- M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] ---------			---M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]---	
	Placebo QD (N=245) (PYs=128.1)	UPA 15 mg QD (N=250) (PYs=182.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PYs=198.7)	UPA 15 mg QD (N=285) (PYs=316.9)	UPA 30 mg QD (N=291) (PYs=304.0)
MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]	Events (E/100 PYs) [SSA E/100 PYs]
血管障害 (Cont.)					
レイノー現象	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
静脈血栓症	1 (0.8) [0.8]	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
白衣性高血圧	0	0	0	0	2 (0.7) [0.6]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-24.

[redacted]20[redacted] 16:56 [redacted]

UPADACITINIB (ULCERATIVE COLITIS)
INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY
R&D/20/1310 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
Any adverse event	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]
血液およびリンパ系障害	7 (17.1) [16.9]	1 (2.2) [2.5]	7 (15.6) [15.5]	3 (6.5) [6.7]	9 (16.7) [16.3]
貧血	2 (4.9) [4.9]	1 (2.2) [2.5]	2 (4.4) [4.4]	1 (2.2) [2.5]	2 (3.7) [3.6]
鉄欠乏性貧血	3 (7.3) [7.4]	0	0	1 (2.2) [2.5]	0
白血球減少症	1 (2.4) [2.3]	0	0	1 (2.2) [1.8]	1 (1.9) [1.7]
リンパ球減少症	1 (2.4) [2.3]	0	0	0	0
小球性貧血	0	0	1 (2.2) [2.5]	0	1 (1.9) [2.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
血液およびリンパ系障害 (Cont.)					
好中球減少症	1 (2.4) [2.3]	0	4 (8.9) [8.6]	0	6 (11.1) [10.4]
血小板減少症	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
心臓障害	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (2.2) [2.0]	3 (5.6) [5.3]
不整脈	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (2.2) [2.0]	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (1.9) [2.0]
心室性期外収縮	0	0	0	0	2 (3.7) [3.4]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
耳および迷路障害	0	2 (4.4) [4.6]	1 (2.2) [2.3]	3 (6.5) [7.0]	3 (5.6) [5.6]
感音性難聴	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (2.2) [2.0]	0
片耳難聴	0	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]
メニエール病	0	0	0	0	1 (1.9) [1.7]
回転性めまい	0	1 (2.2) [2.5]	0	2 (4.3) [4.9]	1 (1.9) [2.0]
内分泌障害	0	0	0	0	1 (1.9) [2.0]
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	1 (1.9) [2.0]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
眼障害	3 (7.3) [7.4]	1 (2.2) [2.1]	3 (6.7) [6.9]	2 (4.3) [3.8]	3 (5.6) [5.9]
眼瞼炎	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
白内障	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (2.2) [2.0]	0
霰粒腫	0	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (1.9) [1.7]
アレルギー性結膜炎	1 (2.4) [2.5]	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (1.9) [1.7]
ドライアイ	0	0	1 (2.2) [2.5]	0	1 (1.9) [2.3]
角膜炎	0	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]
潰瘍性角膜炎	1 (2.4) [2.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
眼障害 (Cont.)					
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (2.2) [1.8]	0
胃腸障害	21 (51.2) [51.5]	7 (15.6) [14.8]	7 (15.6) [15.5]	9 (19.6) [18.1]	11 (20.4) [19.9]
腹部膨満	1 (2.4) [2.3]	0	0	0	0
腹痛	0	1 (2.2) [2.0]	0	1 (2.2) [1.8]	0
下腹部痛	0	0	0	1 (2.2) [1.8]	0
上腹部痛	1 (2.4) [2.5]	1 (2.2) [2.5]	0	1 (2.2) [2.5]	0
肛門そう痒症	1 (2.4) [2.5]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)					
アフタ性潰瘍	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
虚血性大腸炎	0	1 (2.2) [2.0]	0	1 (2.2) [1.8]	0
潰瘍性大腸炎	13 (31.7) [31.5]	1 (2.2) [2.1]	0	1 (2.2) [2.0]	1 (1.9) [1.7]
便秘	0	1 (2.2) [2.1]	3 (6.7) [6.7]	1 (2.2) [2.0]	4 (7.4) [7.3]
齲歯	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (2.2) [2.0]	1 (1.9) [2.0]
消化不良	0	0	0	1 (2.2) [1.8]	0
腸炎	0	0	0	0	1 (1.9) [1.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)					
胃食道逆流性疾患	1 (2.4) [2.3]	0	0	1 (2.2) [2.0]	0
歯肉腫脹	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
舌痛	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
痔出血	1 (2.4) [2.3]	0	0	0	0
痔核	1 (2.4) [2.3]	1 (2.2) [2.1]	0	2 (4.3) [4.5]	0
血栓性痔核	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	1 (2.2) [2.0]	0	1 (2.2) [1.8]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)					
腸管ポリープ	0	0	0	1 (2.2) [1.8]	0
口腔嚢胞	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
悪心	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
膵炎	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
歯周病	0	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (1.9) [1.7]
直腸炎	1 (2.4) [2.3]	0	0	0	0
口内炎	2 (4.9) [4.9]	0	2 (4.4) [4.4]	0	2 (3.7) [3.6]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
胃腸障害 (Cont.)					
歯の脱落	0	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]
歯痛	0	0	0	0	1 (1.9) [2.0]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.4) [2.3]	1 (2.2) [2.5]	5 (11.1) [11.5]	1 (2.2) [2.5]	5 (9.3) [9.8]
胸痛	0	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]
炎症	0	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]
倦怠感	1 (2.4) [2.3]	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (2.4) [2.3]	0	1 (2.2) [2.5]	0	1 (1.9) [2.3]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)					
発熱	0	1 (2.2) [2.5]	3 (6.7) [6.7]	1 (2.2) [2.5]	3 (5.6) [5.6]
肝胆道系障害	1 (2.4) [2.5]	1 (2.2) [2.1]	0	2 (4.3) [3.8]	1 (1.9) [1.7]
肝機能異常	0	1 (2.2) [2.1]	0	2 (4.3) [3.8]	1 (1.9) [1.7]
肝損傷	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
免疫系障害	0	1 (2.2) [2.1]	2 (4.4) [4.4]	1 (2.2) [2.0]	3 (5.6) [5.6]
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (1.9) [2.0]
季節性アレルギー	0	1 (2.2) [2.1]	2 (4.4) [4.4]	1 (2.2) [2.0]	2 (3.7) [3.6]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症	14 (34.1) [33.7]	21 (46.7) [47.1]	24 (53.3) [53.4]	22 (47.8) [48.1]	30 (55.6) [56.0]
ダニ皮膚炎	0	2 (4.4) [4.2]	0	2 (4.3) [4.1]	0
細菌性関節炎	0	1 (2.2) [2.5]	0	1 (2.2) [2.5]	0
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	1 (2.2) [2.5]	1 (1.9) [1.7]
蜂巣炎	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (2.2) [2.0]	0
結膜炎	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (2.2) [2.0]	0
膀胱炎	0	1 (2.2) [2.1]	2 (4.4) [4.4]	1 (2.2) [2.0]	2 (3.7) [3.6]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
感染性腸炎	0	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]
毛包炎	1 (2.4) [2.3]	1 (2.2) [2.1]	3 (6.7) [6.9]	1 (2.2) [2.0]	3 (5.6) [5.9]
胃腸炎	1 (2.4) [2.5]	2 (4.4) [4.6]	0	2 (4.3) [4.5]	0
歯肉炎	0	1 (2.2) [2.5]	0	1 (2.2) [2.5]	1 (1.9) [2.0]
ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (2.2) [1.8]	0
帯状疱疹	0	4 (8.9) [8.6]	3 (6.7) [6.7]	5 (10.9) [10.2]	6 (11.1) [10.6]
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
麦粒腫	2 (4.9) [5.0]	0	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (2.2) [2.0]	2 (4.4) [4.8]	1 (2.2) [1.8]	2 (3.7) [4.2]
大腸感染	0	1 (2.2) [2.5]	0	1 (2.2) [2.5]	1 (1.9) [1.7]
潜伏結核	0	0	1 (2.2) [2.1]	0	2 (3.7) [3.6]
伝染性軟属腫	1 (2.4) [2.3]	0	0	0	0
上咽頭炎	5 (12.2) [11.8]	8 (17.8) [18.9]	11 (24.4) [24.0]	9 (19.6) [20.5]	12 (22.2) [22.1]
口腔カンジダ症	1 (2.4) [2.5]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
口腔ヘルペス	0	2 (4.4) [4.2]	4 (8.9) [9.0]	2 (4.3) [4.1]	5 (9.3) [9.8]
外耳炎	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
歯周炎	0	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]
咽頭炎	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (2.2) [2.0]	1 (1.9) [2.3]
胸膜感染	0	0	1 (2.2) [2.5]	0	1 (1.9) [2.3]
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
肺炎	1 (2.4) [2.3]	0	0	0	1 (1.9) [2.0]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
感染症および寄生虫症 (Cont.)					
白癬感染	1 (2.4) [2.3]	0	0	0	0
足部白癬	1 (2.4) [2.3]	1 (2.2) [2.5]	0	1 (2.2) [2.5]	0
扁桃炎	0	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]
上気道感染	0	3 (6.7) [6.7]	1 (2.2) [2.1]	3 (6.5) [6.6]	1 (1.9) [1.7]
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.3) [7.0]	2 (4.4) [4.6]	1 (2.2) [2.3]	3 (6.5) [7.0]	2 (3.7) [3.6]
骨挫傷	1 (2.4) [2.3]	0	0	0	0
挫傷	0	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)					
足骨折	0	0	0	0	1 (1.9) [1.7]
熱中症	1 (2.4) [2.3]	0	0	0	0
関節損傷	0	1 (2.2) [2.5]	0	1 (2.2) [2.5]	0
過量投与	0	0	0	1 (2.2) [2.5]	0
肺挫傷	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (2.2) [2.0]	0
肋骨骨折	1 (2.4) [2.3]	0	0	0	0
皮下血腫	1 (2.4) [2.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)					
胸椎骨折	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (2.2) [2.0]	0
臨床検査	4 (9.8) [9.7]	12 (26.7) [26.8]	15 (33.3) [33.4]	13 (28.3) [28.6]	19 (35.2) [35.6]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2) [2.5]	3 (6.7) [6.7]	1 (2.2) [2.5]	3 (5.6) [5.6]
アミラーゼ増加	1 (2.4) [2.5]	1 (2.2) [2.1]	0	1 (2.2) [2.0]	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (4.4) [4.9]	2 (4.4) [4.4]	2 (4.3) [4.9]	2 (3.7) [3.6]
血中コレステロール増加	0	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.4) [2.3]	5 (11.1) [11.0]	6 (13.3) [13.2]	5 (10.9) [10.6]	8 (14.8) [14.6]

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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)					
血中クレアチニン増加	1 (2.4) [2.3]	0	1 (2.2) [2.3]	0	1 (1.9) [2.0]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (6.7) [7.0]	0	3 (6.5) [7.0]	0
高比重リポ蛋白増加	0	2 (4.4) [4.6]	0	3 (6.5) [6.3]	0
リパーゼ増加	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (2.2) [2.0]	0
リンパ球数減少	0	0	2 (4.4) [4.4]	0	3 (5.6) [5.9]
リンパ球数増加	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
リンパ球百分率増加	0	1 (2.2) [2.5]	0	1 (2.2) [2.5]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
臨床検査 (Cont.)					
好中球数減少	1 (2.4) [2.5]	1 (2.2) [2.5]	4 (8.9) [9.0]	2 (4.3) [4.9]	5 (9.3) [9.2]
好中球数増加	0	0	1 (2.2) [2.1]	0	1 (1.9) [1.7]
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	0	1 (2.2) [1.8]	0
体重増加	0	1 (2.2) [2.5]	0	1 (2.2) [2.5]	0
白血球数減少	1 (2.4) [2.5]	2 (4.4) [4.6]	1 (2.2) [2.5]	3 (6.5) [7.0]	1 (1.9) [2.3]
代謝および栄養障害	2 (4.9) [5.1]	4 (8.9) [8.6]	1 (2.2) [2.1]	4 (8.7) [8.4]	3 (5.6) [5.6]
糖尿病	0	0	0	0	1 (1.9) [1.7]

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.
[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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4 3.3.1 J

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Responders Maintenance Analysis Set - Japan Analysis Set)

MedDRA 23.0 System Organ Class Preferred Term	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] Placebo QD (N=41) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 15 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A] UPA 30 mg QD (N=45) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 15 mg QD (N=46) n (%) [SSA%]	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B] UPA 30 mg QD (N=54) n (%) [SSA%]
代謝および栄養障害 (Cont.)					
脂質異常症	0	3 (6.7) [6.2]	0	3 (6.5) [5.9]	0
高コレステロール血症	0	1 (2.2) [2.5]	1 (2.2) [2.1]	1 (2.2) [2.5]	2 (3.7) [3.9]
高リパーゼ血症	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (2.4) [2.5]	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (22.0) [21.9]	7 (15.6) [15.3]	3 (6.7) [6.5]	11 (23.9) [23.3]	5 (9.3) [9.3]
関節痛	4 (9.8) [9.9]	2 (4.4) [4.2]	1 (2.2) [2.3]	4 (8.7) [7.9]	1 (1.9) [2.0]
関節障害	1 (2.4) [2.3]	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.
SSA = Study-size adjusted.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Program Source Code: [redacted]