2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験 7
2.7.4.1.1.2 統計解析 7
2.7.4.1.1.3 解析対象集団 7
2.7.4.1.1.4 安全性に関する評価方法 8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 11
2.7.4.1.2.2 曝露状況 12
2.7.4.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 12
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 12
2.7.4.1.3.2 病歴及びベースラインの疾患特性 13
2.7.4.1.3.3 前治療薬及び併用薬 14
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 14
2.7.4.2.1.1.1 第 1 ピリオド 14
2.7.4.2.1.1.2 長期安全性データ 21
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 27
2.7.4.2.1.2.1 第 1 ピリオド 27
2.7.4.2.1.2.2 長期安全性データ 29
2.7.4.2.1.3 治験薬と関連ありの有害事象 31
2.7.4.2.1.3.1 第 1 ピリオド 31
2.7.4.2.1.3.1.1 ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象 31
2.7.4.2.1.3.1.2 Prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象 31
2.7.4.2.1.3.2 長期安全性データ 32
2.7.4.2.1.3.2.1 ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象 32
2.7.4.2.1.3.2.2 Prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象 32
2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象 33
2.7.4.2.1.4.1 第 1 ピリオド 33

2.7.4.2.1.4.2 長期安全性データ 33
2.7.4.2.1.5 発現時期別の有害事象 33
2.7.4.2.1.6 死亡 33
2.7.4.2.1.6.1 第 1 ピリオド 34
2.7.4.2.1.6.2 長期安全性データ 39
2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象 39
2.7.4.2.1.7.1 第 1 ピリオド 39
2.7.4.2.1.7.2 長期安全性データ 40
2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象 42
2.7.4.2.1.8.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 42
2.7.4.2.1.8.1.1 第 1 ピリオド 42
2.7.4.2.1.8.1.2 長期安全性データ 43
2.7.4.2.1.8.2 骨折 44
2.7.4.2.1.8.2.1 第 1 ピリオド 44
2.7.4.2.1.8.2.2 長期安全性データ 45
2.7.4.2.1.8.2.3 結論 45
2.7.4.2.1.8.3 網膜剥離 45
2.7.4.2.1.8.3.1 第 1 ピリオド 46
2.7.4.2.1.8.3.2 長期安全性データ 46
2.7.4.2.1.8.3.3 結論 46
2.7.4.2.1.8.4 眼合併症 47
2.7.4.2.1.8.4.1 第 1 ピリオド 47
2.7.4.2.1.8.4.2 長期安全性データ 48
2.7.4.2.1.8.4.3 結論 48
2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 48
2.7.4.2.1.9.1 重篤な感染症 78
2.7.4.2.1.9.1.1 第 1 ピリオド 78
2.7.4.2.1.9.1.2 長期安全性データ 79
2.7.4.2.1.9.1.3 結論 79
2.7.4.2.1.9.2 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く） 79
2.7.4.2.1.9.2.1 第 1 ピリオド 79
2.7.4.2.1.9.2.2 長期安全性データ 80
2.7.4.2.1.9.2.3 結論 80
2.7.4.2.1.9.3 帯状疱疹 81
2.7.4.2.1.9.3.1 第 1 ピリオド 81

2.7.4.2.1.9.3.2 長期安全性データ 82
2.7.4.2.1.9.3.3 結論 82
2.7.4.2.1.9.4 活動性結核 82
2.7.4.2.1.9.5 悪性腫瘍 83
2.7.4.2.1.9.5.1 第 1 ピリオド 83
2.7.4.2.1.9.5.2 長期安全性データ 84
2.7.4.2.1.9.5.3 結論 85
2.7.4.2.1.9.6 薬剤に関連する肝障害 85
2.7.4.2.1.9.6.1 第 1 ピリオド 85
2.7.4.2.1.9.6.2 長期安全性データ 86
2.7.4.2.1.9.6.3 結論 87
2.7.4.2.1.9.7 消化管穿孔 87
2.7.4.2.1.9.8 貧血 87
2.7.4.2.1.9.8.1 第 1 ピリオド 87
2.7.4.2.1.9.8.2 長期安全性データ 88
2.7.4.2.1.9.8.3 結論 88
2.7.4.2.1.9.9 好中球減少症 88
2.7.4.2.1.9.9.1 第 1 ピリオド 89
2.7.4.2.1.9.9.2 長期安全性データ 89
2.7.4.2.1.9.9.3 結論 89
2.7.4.2.1.9.10 リンパ球減少症 90
2.7.4.2.1.9.10.1 第 1 ピリオド 90
2.7.4.2.1.9.10.2 長期安全性データ 90
2.7.4.2.1.9.10.3 結論 91
2.7.4.2.1.9.11 クレアチンホスホキナーゼ増加 91
2.7.4.2.1.9.11.1 第 1 ピリオド 91
2.7.4.2.1.9.11.2 長期安全性データ 92
2.7.4.2.1.9.11.3 結論 92
2.7.4.2.1.9.12 腎機能障害 92
2.7.4.2.1.9.12.1 第 1 ピリオド 92
2.7.4.2.1.9.12.2 長期安全性データ 93
2.7.4.2.1.9.12.3 結論 93
2.7.4.2.1.9.13 主要心血管事象及びその他の心血管事象 93
2.7.4.2.1.9.13.1 第 1 ピリオド 94
2.7.4.2.1.9.13.2 長期安全性データ 94

2.7.4.2.1.9.13.3 結論 95
2.7.4.2.1.9.14 血栓性事象及び塞栓性事象 95
2.7.4.2.1.9.14.1 第 1 ピリオド 96
2.7.4.2.1.9.14.2 長期安全性データ 96
2.7.4.2.1.9.14.3 結論 97
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 97
2.7.4.3 臨床検査値の評価 97
2.7.4.3.1 血液学的検査 97
2.7.4.3.2 血液生化学検査 97
2.7.4.3.2.1 脂質への影響 98
2.7.4.3.2.1.1 第 1 ピリオド 98
2.7.4.3.2.1.2 長期安全性データ 98
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 98
2.7.4.4.1 第 1 ピリオド 99
2.7.4.4.2 長期安全性データ 99
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 99
2.7.4.5.1 内因性要因 99
2.7.4.5.2 外因性要因 100
2.7.4.5.3 薬物相互作用 100
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 100
2.7.4.5.5 過量投与 100
2.7.4.5.6 薬物乱用 100
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 100
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 100
2.7.4.6 市販後データ 101
2.7.4.7 付録 104

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
COVID 19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウィルス感染症
CS	corticosteroid	副腎皮質ステロイド
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
EAER	exposure adjusted event rate	曝露期間で調整した有害事象発現件数（件数/100 人年）
EAIR	exposure adjusted incidence rate	曝露期間で調整した有害事象発現率（被験者数/100 人年）
FAS1	FAS in Period 1	第 1 ピリオドの最大の解析対象集団
FAS2	FAS in Period 2	第 2 ピリオドの最大の解析対象集団
FAS2 E	exploratory FAS in Period 2	探索的な第 2 ピリオドの最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCA	giant cell arteritis	巨細胞性動脈炎
HDL C	high density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HR	hazard ratio	ハザード比
IL (x)	interleukin (x)	インターロイキン（ x）
IRR	incidence rate ratio	罹患率比
JA	Japan Analysis	
LDL C	low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管事象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NMSC	non melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
PCI	potentially clinically important	臨床的に重要な可能性がある
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
PT	preferred term	基本語
QD	once a day	1 日 1 回
RR	risk ratio	リスク比
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
SIR	standard incidence ratio	標準化罹患比
SOC	system organ class	器官別大分類
SS1	Safety Analysis Set in Period 1	第 1 ピリオドの安全性解析対象集団
SS LT	Long Term Safety Analysis Set	長期安全性解析対象集団
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VTE	venous thromboembolic events	静脈血栓塞栓症

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

ウパダシチニブの安全性は，巨細胞性動脈炎（以下「GCA」）を対象とした第 III 相試験である M16-852 試験（評価資料，M16-852 試験 52 週治験総括報告書［以下「M16-852 52w CSR」］，5.3.5.1-1 項）から評価した。

M16-852 試験は，日本人被験者を含む第 III 相，国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であり，成人 GCA 患者を対象にウパダシチニブの安全性及び有効性を評価した。試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2 項を参照のこと。M16-852 試験は，データカットオフ時点（2024 年 2 月 6 日）で継続中である。

独立した外部のデータモニタリング委員会（以下「DMC」）を設置し，非盲検下で安全性データを定期的に確認し，試験の実施に関連した潜在的な安全上の問題について治験依頼者に警告し，被験者の安全性を確保した。DMC は，蓄積された安全性データに基づいて定期的及び必要に応じて安全性データを確認し，治験依頼者に勧告を行った。

2.7.4.1.1.2 統計解析

本概要の安全性解析に用いた統計解析の詳細を，M16-852 試験の統計解析計画書（以下「SAP」：M16-852 52w CSR Appendix 16.1　9.1）に示した。有害事象の算出方法の詳細及び有害事象の評価方法を，SAP（M16-852 52w CSR Appendix 16.1　9.1 Section 10）に示した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類（以下「SOC」）及び基本語（以下「PT」）別に要約した。SAP（M16-852 52w CSR Appendix 16.1　9.1 Section 10.2.6）で事前に規定した特に注目すべき有害事象は，MedDRA 標準検索式，company MedDRA query，PT 又は委員会の判定を用いて算出し，要約した。第 1 ピリオドでは第 1 ピリオドの安全性解析対象集団（以下「SS1」），長期安全性データでは長期安全性解析対象集団（以下「SS LT」）を対象に，特定の臨床検査項目及びバイタルサインの測定値を要約した。

2.7.4.1.1.3 解析対象集団

ウパダシチニブの安全性解析には以下の集団を用いた。

- SS1 は，第 1 ピリオドで治験薬を 1 回以上投与した全被験者
- SS LT は，第 1 ピリオドで治験薬を 1 回以上投与し，第 2 ピリオドで同じ治験薬を投与した全被験者

第 1 ピリオドの最大の解析対象集団（以下「FAS1」）は，被験者の内訳，人口統計学的特性，病歴及びベースラインの疾患特性，並びに前治療薬及び併用薬の記載に用いた（2.7.3.1.7 項）。

安全性解析対象集団（SS1 又は SS LT）の被験者は，ランダム化された投与群にかかわらず，実際に投与された治験薬群に割り当てられた。

本概要では，第 1 ピリオド（投与 52 週時まで）の安全性の結果（SS1）と，データカットオフ（2024 年 2 月 6 日）までの第 1 ピリオド及び第 2 ピリオドを通した長期安全性データの結果（SS LT：第 1 ピリオドと第 2 ピリオドで同じ治験薬を投与した被験者）を示す。

M16-852 試験の安全性解析では，日本人部分集団を解析対象とした部分集団解析も実施した。日本人部分集団の結果は，M16-852 試験 52 週 Japan Analysis（以下「M16-852 52w JA」：5.3.5.4-1 項）に示した。

2.7.4.1.1.4 安全性に関する評価方法

安全性に関する評価方法の詳細は M16-852 52w CSR に示し，統計解析手法の詳細は SAP（M16-852 52w CSR Appendix 16.1　9.1）に示した。

特に記載のない限り，安全性データの要約は，第 1 ピリオドでは SS1，第 1 ピリオド及び第 2 ピリオドの全体では SS LT を対象に実施することとした。

安全性は，有害事象，身体的所見，臨床検査値，心電図及びバイタルサインの結果から評価した。投与群ごとの有害事象の発現被験者数及び発現割合を，MedDRA version 26.1 の SOC 及び PT 別に集計した。また，重篤な有害事象及び有害事象を，重症度及び治験薬との因果関係別に集計した。重篤な有害事象，高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を要約した。各来院時のバイタルサイン，身体的所見及び臨床検査値のベースラインからの変化量を要約した。ベースラインから規定された時点までの臨床検査値の変化のシフトテーブルを作成した。

有害事象の要約では発現割合に加え，曝露期間で調整した有害事象発現件数（件数/100 人年）（以下「EAER」）を算出した。EAER は，100 人年あたりの有害事象発現件数とし，分母は総曝露期間（100 人年），分子は有害事象の発現件数として算出した。治験薬の曝露期間は，「治験薬最終投与日 - 投与開始日 + 30 日」と定義した。また，曝露期間で調整した有害事象発現率（被験者数/100 人年）（以下「EAIR」）を算出した。EAIR は，100 人年あたりの有害事象発現被験者数として算出した。

本概要では特に記載のない限り，「治験薬投与後に発現した有害事象」を示した。「治験薬投与後に発現した有害事象」は，治験薬投与開始日から最終投与後 30 日までに発現又は悪化した有害事象と定義した。発現日が治験薬投与開始日と同じ事象は，「治験薬投与後に発現した有害事象」と見なした。

特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は，SAP（M16-852 52w CSR Appendix 16.1　9.1 Section 10.2.6）で事前に規定した。特に注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1. 特に注目すべき有害事象の定義

特に注目すべき有害事象（日本語）	特に注目すべき有害事象（英語）	MedDRA 検索式	広域 / 狭域	検索基準
重篤な感染症	Serious Infections	CMQ		"Infections" Subset for SAEs
日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）	Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	CMQ		"Opportunistic infection excl. TB and Herpes Zoster"
帯状疱疹	Herpes Zoster	CMQ		"Herpes Zoster"
活動性結核	Active Tuberculosis	CMQ		"Active Tuberculosis"
悪性腫瘍	Malignancy	SMQ	Narrow	"Malignant tumours"
非黒色腫皮膚癌（NMSC）	Non Melanoma Skin Cancer (NMSC)	SMQ	Narrow	Skin Malignant tumours (Narrow SMQ) removing Melanoma CMQ
NMSC を除く悪性腫瘍	Malignancy excluding NMSC			"Malignant tumours" SMQ (Narrow SMQ) removing NMSC output
リンパ腫	Lymphoma	SMQ	Broad	"Malignant Lymphomas"
消化管穿孔	Adjudicated Gastrointestinal Perforations			"Gastrointestinal Perforation" Events will be based on medical review and adjudication (the identification of events to be adjudicated are described in the GI Perforation charter)
貧血	Anemia	CMQ		"Non Hemolytic and Non Aplastic Anemias"
好中球減少症	Neutropenia	CMQ		"Hematological Toxicity Neutropenia"
リンパ球減少症	Lymphopenia	CMQ		"Hematological Toxicity Lymphopenia (Upadacitinib Product Specific)"
腎機能障害	Renal Dysfunction	SMQ	Narrow	"Acute Renal Failure"
薬剤に関連する肝障害	Hepatic Disorder	SMQ	Narrow	"Drug Related Hepatic Disorders Comprehensive Search SMQ"
クレアチンホスホキナーゼ増加	Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	PT		PT of "Blood creatine phosphokinase increased"

特に注目すべき有害事象（日本語）	特に注目すべき有害事象（英語）	MedDRA 検索式	広域 / 狭域	検索基準
主要心血管事象（MACE）[a]	Adjudicated MACE[a]	Output from CAC		Based on adjudicated results (the identification of events to be adjudicated are described in the CAC Charter)
静脈血栓塞栓症[b]	Adjudicated Venous Thromboembolic Events[b]	Output from CAC		Based on adjudicated results (the identification of events to be adjudicated are described in the CAC Charter)
動脈血栓塞栓症	Adjudicated Arterial Thromboembolic Events	Output from CAC		Based on adjudicated results (the identification of events to be adjudicated are described in the CAC Charter)

CAC Cardiovascular Adjudication Committee, CMQ company MedDRA query, CPK creatine phosphokinase, GI gastrointestinal, SAE serious adverse event, SMQ standardized MedDRA query, TB tuberculosis

a. MACE; Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke. In addition, undetermined/unknown cause of deaths and other cardiovascular events from CAC will be summarized.

b. Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and PE/DVT (fatal and non fatal).

Cross reference: M16 852 52w CSR Appendix 16.1 9.1 Appendix B

骨折及び網膜剥離

骨折及び網膜剥離の有害事象を表 2.7.4-2 に示す検索基準を用いて特定した。

表 2.7.4-2. 骨折及び網膜剥離の有害事象の定義

有害事象（日本語）	有害事象（英語）	MedDRA 検索式	広域 / 狭域	検索基準
骨折	Bone Fracture	CMQ		"Bone fractures"
網膜剥離	Retinal Detachment	CMQ		"Retinal Detachment (Upadacitinib Product Specific)"

CMQ company MedDRA query

Cross reference: M16 852 52w CSR Appendix 16.1 9.1 Appendix B

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

全体集団

第 1 ピリオドでは，23 ヵ国の 100 施設から 428 例の被験者がランダム化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた。全体で，第 1 ピリオドを完了した被験者は 348 例であった。第 1 ピリオドでは，各投与群で割合が高かった試験中止の主な理由（いずれかの投与群で 5%以上）は，有害事象及び同意撤回であった。第 1 ピリオドで試験中止の理由が有害事象又は同意撤回であった被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（以下「QD」）群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群とプラセボ群で同様であった（M16-852 52w CSR Table 14.1__2.1）。

第 1 ピリオドで治験薬の投与を完了した被験者は 299 例であった。治験薬を早期中止した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較してプラセボ群の方が高かった。第 1 ピリオドでは，各投与群で割合が高かった治験薬の投与中止の主な理由（いずれかの投与群で 5%以上）は，有害事象，同意撤回，有効性の欠如及びその他であった。なお，第 1 ピリオドで治験薬の投与中止の理由が有害事象及び有効性の欠如であった被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較してプラセボ群の方が数値的に高かった（M16-852 52w CSR Table 14.1__2.1）。

223 例の被験者が第 2 ピリオドに組み入れられ，治験薬の投与を受けた。そのうち，データカットオフ時点（2024 年 2 月 6 日）で第 2 ピリオドを完了した被験者は 136 例であった（M16-852 52w CSR Table 14.1__2.2，Table 14.1__2.3）。第 2 ピリオドの最大の解析対象集団（以下「FAS2」）及び探索的な FAS2（以下「FAS2 E」）の被験者の内訳を M16-852 52w CSR Table 14.1__2.2，Table 14.1__2.3 に示した。

日本人部分集団

第 1 ピリオドでは，20 例の被験者がランダム化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた。全体で，第 1 ピリオドを完了した被験者は 18 例であった。第 1 ピリオドでは，試験中止の主な理由は，同意撤回であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 10.0%（1/10 例），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 20.0%（1/5 例）であった。プラセボ群で試験を中止した被験者は認められなかった（M16-852 52w JA Table 14.1__2.1_J）。

第 1 ピリオドで治験薬の投与を完了した被験者は 18 例であった。治験薬を早期中止した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 10.0%（1/10 例），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 20.0%（1/5 例）であり，プラセボ群では認められなかった。第 1 ピリオドでは，治験薬の投与中止の主な理由は同意撤回であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 10.0%（1/10 例），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 20.0%（1/5 例）であった（M16-852 52w JA Table 14.1__2.1_J）。

14 例の被験者が第 2 ピリオドに組み入れられ，治験薬の投与を受けた。そのうち，データカットオフ時点（2024 年 2 月 6 日）で第 2 ピリオドを完了した被験者は 10 例であった（M16-852

52w JA Table 14.1__2.2_J，Table 14.1__2.3_J）。FAS2 及び FAS2_E の日本人部分集団の被験者の内訳を M16-852 52w JA Table 14.1__2.2_J，Table 14.1__2.3_J に示した。

2.7.4.1.2.2 曝露状況

全体集団

M16-852 試験の第 1 ピリオドで，ウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者は 316 例であり，第 1 ピリオドの総曝露期間は 266.5 人年であった。そのうち，ウパダシチニブ 15 mg の投与を 1 回以上受けた被験者は 209 例であり，ウパダシチニブ 15 mg の総曝露期間は 178.1 人年であった（SS1，M16-852 52w CSR Table 14.1__9.1）。316 例のうち，ウパダシチニブの曝露期間が 24 週間以上であった被験者はウパダシチニブ 15 mg QD 群で 167 例（79.9%），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 81 例（75.7%）であり，ウパダシチニブの曝露期間が 52 週間以上であった被験者はウパダシチニブ 15 mg QD 群で 122 例（58.4%），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 60 例（56.1%）であった。

ウパダシチニブ 15 mg QD 群の 92 例及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の 39 例が，第 2 ピリオドで第 1 ピリオドと同じ投与を受けた（M16-852 52w CSR Table 14.1__2.2）。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドで，ウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者は 15 例であり，第 1 ピリオドの総曝露期間は 13.6 人年であった。そのうち，ウパダシチニブ 15 mg の投与を 1 回以上受けた被験者は 10 例であり，ウパダシチニブ 15 mg の総曝露期間は 9.2 人年であった（M16-852 52w JA Table 14.1__9.1_J）。15 例のうち，ウパダシチニブの曝露期間が 24 週間以上であった被験者はウパダシチニブ 15 mg QD 群で 9 例（90.0%），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 4 例（80.0%）であり，ウパダシチニブの曝露期間が 52 週間以上であった被験者はウパダシチニブ 15 mg QD 群で 6 例（60.0%），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 3 例（60.0%）であった。

ウパダシチニブ 15 mg QD 群の 4 例及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の 3 例が，第 2 ピリオドで第 1 ピリオドと同じ投与を受けた（M16-852 52w JA Table 14.1__2.2_J）。

2.7.4.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

全体集団

FAS1 の人口統計学的特性は，全ウパダシチニブ群とプラセボ群でおおむね均衡していた（M16-852 52w CSR Table 14.1__4.1）。全体で，被験者の大部分は女性であり，白人で，ヒスパニック又はラテン系以外であり，年齢の平均値は 71.1 歳であった。被験者は世界の様々な地域から組み入れ，その大部分は西欧からであった。

FAS2 の人口統計学的特性を M16-852 52w CSR Table 14.1__4.2 に示した。

日本人部分集団

FAS1 の日本人部分集団では，全体で，被験者の 80.0%（16/20 例）が女性であり，年齢の平均値は 73.7 歳であった（M16-852 52w JA Table 14.1　4.1 J）。

FAS2 の日本人部分集団の人口統計学的特性を M16-852 52w JA Table 14.1　4.2 J に示した。

2.7.4.1.3.2　病歴及びベースラインの疾患特性

全体集団

FAS1 のベースラインの疾患特性は，全ウパダシチニブ群とプラセボ群でおおむね均衡していた（M16-852 52w CSR Table 14.1　5.1）。全体で，GCA の罹病期間の平均値は，252.2 日であった。被験者の大部分はベースライン時に新規発症 GCA で，インターロイキン（以下「IL」）-6 阻害薬の使用歴はなかった。各投与群で，ベースライン時の副腎皮質ステロイド（以下「CS」）の平均用量は約 35 mg であった。ベースライン時の CS 用量が 30 mg 以下であった被験者の割合は，全ウパダシチニブ群とプラセボ群で同様であった。第 2 ピリオドの被験者のベースラインの疾患特性を M16-852 52w CSR Table 14.1　5.2 に示した。

多く見られた病歴（全投与群で 10%以上）は，高血圧，閉経，変形性関節症，閉経後，白内障，骨粗鬆症，不眠症，高コレステロール血症，胃食道逆流性疾患，うつ病，リウマチ性多発筋痛，脂質異常症，骨減少症及び甲状腺機能低下症であった（M16-852 52w CSR Table 14.1　6）。

日本人部分集団

FAS1 の日本人部分集団では，全体で，GCA の罹病期間の平均値は，61.0 日であった（M16-852 52w JA Table 14.1　5.1 J）。ベースライン時に新規発症 GCA であった被験者の割合は 85.0%（17/20 例）であり，すべての被験者で IL-6 阻害薬の使用歴がなかった。ベースライン時の CS の平均用量は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 26.0 mg，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 28.0 mg，プラセボ群で 30.0 mg であり，ベースライン時の CS 用量が 30 mg 以下であった被験者の割合は，全ウパダシチニブ群（80.0%［12/15 例］）とプラセボ群（80.0%［4/5 例］）で同様であった。

多く見られた病歴（全投与群で 15%以上）は，便秘，不眠症，閉経後，高血圧，白内障，骨粗鬆症，緑内障，胃食道逆流性疾患，季節性アレルギー，リウマチ性多発筋痛，歯周炎，高脂血症，胃炎，潜伏結核，ステロイド糖尿病，変形性関節症，子宮平滑筋腫，閉経及び静脈瘤であった（M16-852 52w JA Table 14.1　6 J）。

2.7.4.1.3.3 前治療薬及び併用薬

全体集団

全体として，各投与群で多く使用されていた前治療薬は prednisone 及びプレドニゾロンであった（M16-852 52w CSR Table 14.1__7）。すべての被験者が試験期間中に併用薬を使用していた（M16-852 52w CSR Table 14.1__8.1，Table 14.1__8.2）。使用した併用薬は，各投与群で同様であった。

日本人部分集団

日本人部分集団では，全体として，各投与群で最も多く使用されていた前治療薬はプレドニゾロンであった（M16-852 52w JA Table 14.1__7_J）。すべての被験者が第 1 ピリオドで併用薬を使用していた（M16-852 52w JA Table 14.1__8.1_J）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本概要では，特に記載のない限り，最初に第 1 ピリオド（投与 52 週時まで）の安全性の結果（SS1）を示し，続いて長期安全性データ（データカットオフまで）の結果（SS LT）を示す。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドの有害事象の概要を表 2.7.4-3（EAER［件数/100 人年］）及び表 2.7.4.7-1（発現割合）に示す。

第 1 ピリオドでは，有害事象全体の EAER は，各投与群でおおむね同様であった。第 1 ピリオドで報告された有害事象の大部分は軽度から中等度であり，治験薬の投与中止に至らなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった。Grade 3 以上（高度）の有害事象の EAER は，プラセボ群とウパダシチニブ 15 mg QD 群で同様であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった。ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象，prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象及び新型コロナウィルス感染症（以下「COVID-19」）に関連する有害事象の EAER はウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が高かった。

全体で，試験期間中に 4 例の死亡が報告され（ウパダシチニブ 15 mg QD 群 2 例，プラセボ群 2 例），加えて，1 例の治験薬の最終投与後 30 日より後に発現した死亡が認められた（ウパダシチニブ 15 mg QD 群）。試験期間中の 4 例の死亡のうちウパダシチニブ 15 mg QD 群の死亡の

1 例は COVID-19 によるものであり，他の 1 例は「原因不明の死亡」であった（表 2.7.4-9）。プラセボ群の 2 例の死因は，敗血症及び急性膵炎が各 1 例であった（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.3.1，表 2.7.4-9）。ウパダシチニブ 15 mg QD 群の治験薬の最終投与後 30 日より後に発現した死亡は脳卒中として報告された（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.23.1.2）。

表 2.7.4-3. 有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1）

	PBO + 52 WK CS T (N 112) (PYS 94.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) (PYS 88.5) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) (PYS 178.1) Events (E/100PY)	Total (N 316) (PYS 266.5) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Adverse events (AE)	706 (748.6)	597 (674.8)	1456 (817.7)	2053 (770.3)	73.8 (151.1, 3.5)	69.1 (0.3, 138.4)
AE with reasonable possibility of being related to upadacitinib (or matching placebo)	103 (109.2)	85 (96.1)	247 (138.7)	332 (124.6)	13.1 (42.5, 16.2)	29.5 (2.2, 56.8)
AE with reasonable possibility of being related to prednisone/prednisolone (or matching placebo)	171 (181.3)	152 (171.8)	367 (206.1)	519 (194.7)	9.5 (48.0, 29.0)	24.8 (9.6, 59.2)
AE with CTCAE Grade > 3	53 (56.2)	35 (39.6)	99 (55.6)	134 (50.3)	16.6 (36.7, 3.4)	0.6 (19.3, 18.1)
Serious AE	40 (42.4)	25 (28.3)	65 (36.5)	90 (33.8)	14.2 (31.3, 3.0)	5.9 (21.8, 9.9)
AE leading to withdrawal of upadacitinib (or matching placebo)	31 (32.9)	27 (30.5)	41 (23.0)	68 (25.5)	2.4 (18.7, 14.0)	9.8 (23.4, 3.7)
COVID 19 related AE	12 (12.7)	12 (13.6)	33 (18.5)	45 (16.9)	0.8 (9.7, 11.4)	5.8 (3.8, 15.4)
AE results in death	2 (2.1)	0	2 (1.1)	2 (0.8)	2.1 (5.1, 0.8)	1.0 (4.3, 2.3)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 112) (PYS 94.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) (PYS 88.5) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) (PYS 178.1) Events (E/100PY)	Total (N 316) (PYS 266.5) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
All deaths	2 (2.1)	0	3 (1.7)	3 (1.1)	2.1 (5.1, 0.8)	0.4 (3.9, 3.1)
Occurring < 30 days after last dose of study drug	2 (2.1)	0	2 (1.1)	2 (0.8)	2.1 (5.1, 0.8)	1.0 (4.3, 2.3)
COVID 19 related	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0.0	0.6 (0.5, 1.7)
Occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0.0	0.6 (0.5, 1.7)
COVID 19 related	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: M16 852 52w CSR Table 14.3__1.2.1.1

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドの有害事象の概要を表 2.7.4-4（EAER［件数/100 人年］）及び表 2.7.4.7-2（発現割合）に示す。

第 1 ピリオドでは，有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 488.3 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 252.7 件/100 人年，プラセボ群で 369.5 件/100 人年であった。重篤な有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 32.6 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 23.0 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。Grade 3 以上（高度）の有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 32.6 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 54.3 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 45.9 件/100 人年であり，プラセボ群では認められなかった。prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 97.7 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 45.9 件/100 人年，プラセボ群で 19.4 件/100 人年であった。COVID-19 に関連する有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。なお，SS1 の日本人の症例数は少数であり，解釈には注意が必要である。

表 2.7.4-4. 有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1，日本人部分集団）

	PBO + 52 WK CS T (N 5) (PYS 5.1) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 5) (PYS 4.4) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 10) (PYS 9.2) Events (E/100PY)	Total (N 15) (PYS 13.6) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Adverse events (AE)	19 (369.5)	11 (252.7)	45 (488.3)	56 (412.7)	116.8 (340.2, 106.6)	118.8 (100.2, 337.8)
AE with reasonable possibility of being related to upadacitinib (or matching placebo)	0	2 (45.9)	5 (54.3)	7 (51.6)	45.9 (17.7, 109.6)	54.3 (6.7, 101.8)
AE with reasonable possibility of being related to prednisone/prednisolone (or matching placebo)	1 (19.4)	2 (45.9)	9 (97.7)	11 (81.1)	26.5 (47.7, 100.7)	78.2 (3.9, 152.5)
AE with CTCAE Grade > 3	0	0	3 (32.6)	3 (22.1)	0.0	32.6 (4.3, 69.4)
Serious AE	0	0	3 (32.6)	3 (22.1)	0.0	32.6 (4.3, 69.4)
AE leading to withdrawal of upadacitinib (or matching placebo)	0	1 (23.0)	0	1 (7.4)	23.0 (22.1, 68.0)	0.0
COVID 19 related AE	0	0	0	0	0.0	0.0
AE results in death	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 5) (PYS 5.1) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 5) (PYS 4.4) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 10) (PYS 9.2) Events (E/100PY)	Total (N 15) (PYS 13.6) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
All deaths	0	0	0	0	0.0	0.0
Occurring < 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID 19 related	0	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID 19 related	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: M16 852 52w JA Table 14.3__1.2.1.1 J

2.7.4.2.1.1.2 長期安全性データ

全体集団

長期安全性データの有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4-5 に示す。

長期安全性データでは，有害事象，Grade 3 以上（高度）の有害事象及び重篤な有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較してプラセボ群の方が高かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象及び COVID-19 に関連する有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群とプラセボ群で同様であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった。ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象及び prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が高かった。

長期安全性データでは，死亡は認められなかった。

第 2 ピリオドの有害事象の概要（発現割合）を M16-852 52w CSR Table 14.3　1.1.2 に示した。

21

表 2.7.4-5. 有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（長期安全性データ，SS LT）

	PBO + 52 WK CS T (N 43) (PYS 72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 39) (PYS 72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 92) (PYS 171.4) Events (E/100PY)	Total (N 131) (PYS 244.0) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Adverse events (AE)	396 (548.0)	264 (363.6)	874 (509.9)	1138 (466.4)	184.4 (253.9, 114.8)	38.1 (101.8, 25.6)
AE with reasonable possibility of being related to upadacitinib (or matching placebo)	43 (59.5)	32 (44.1)	145 (84.6)	177 (72.5)	15.4 (38.9, 8.0)	25.1 (2.6, 47.6)
AE with reasonable possibility of being related to prednisone/prednisolone (or matching placebo)	63 (87.2)	34 (46.8)	160 (93.4)	194 (79.5)	40.4 (67.0, 13.7)	6.2 (19.8, 32.1)
AE with CTCAE Grade > 3	24 (33.2)	21 (28.9)	42 (24.5)	63 (25.8)	4.3 (22.4, 13.9)	8.7 (23.9, 6.5)
Serious AE	18 (24.9)	15 (20.7)	26 (15.2)	41 (16.8)	4.2 (19.8, 11.3)	9.7 (22.6, 3.2)
AE leading to withdrawal of upadacitinib (or matching placebo)	4 (5.5)	2 (2.8)	9 (5.3)	11 (4.5)	2.8 (9.4, 3.9)	0.3 (6.7, 6.1)
COVID 19 related AE	12 (16.6)	10 (13.8)	29 (16.9)	39 (16.0)	2.8 (15.5, 9.9)	0.3 (10.9, 11.5)
AE results in death	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 43) (PYS 72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 39) (PYS 72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 92) (PYS 171.4) Events (E/100PY)	Total (N 131) (PYS 244.0) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
All deaths	0	0	0	0	0.0	0.0
Occurring < 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID 19 related	0	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID 19 related	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: M16 852 52w CSR Table 14.3__1.2.2.1

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データの有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4-6 に示す。

長期安全性データでは，有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 555.2 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 229.9 件/100 人年，プラセボ群で 253.0 件/100 人年であった。重篤な有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 60.4 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，プラセボ群で 23.0 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群では認められなかった。Grade 3 以上（高度）の有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 72.4 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 96.6 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 88.4 件/100 人年であり，プラセボ群では認められなかった。prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 144.8 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 35.4 件/100 人年，プラセボ群で 23.0 件/100 人年であった。COVID-19 に関連する有害事象の EAER は，プラセボ群で 23.0 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群では認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。なお，SS LT の日本人の症例数は少数であり，解釈には注意が必要である。

第 2 ピリオドの日本人部分集団の有害事象の概要（発現割合）を M16-852 52w JA Table 14.3__1.1.2 J に示した。

表 2.7.4-6. 有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（長期安全性データ，SS LT，日本人部分集団）

	PBO + 52 WK CS T (N 3) (PYS 4.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 3) (PYS 5.7) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 4) (PYS 8.3) Events (E/100PY)	Total (N 7) (PYS 13.9) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Adverse events (AE)	11 (253.0)	13 (229.9)	46 (555.2)	59 (423.3)	23.1 (217.9, 171.8)	302.2 (82.9, 521.5)
AE with reasonable possibility of being related to upadacitinib (or matching placebo)	0	5 (88.4)	8 (96.6)	13 (93.3)	88.4 (10.9, 166.0)	96.6 (29.6, 163.5)
AE with reasonable possibility of being related to prednisone/prednisolone (or matching placebo)	1 (23.0)	2 (35.4)	12 (144.8)	14 (100.4)	12.4 (54.2, 79.0)	121.8 (28.3, 215.4)
AE with CTCAE Grade > 3	0	0	6 (72.4)	6 (43.0)	0.0	72.4 (14.5, 130.4)
Serious AE	0	0	5 (60.4)	5 (35.9)	0.0	60.4 (7.5, 113.3)
AE leading to withdrawal of upadacitinib (or matching placebo)	1 (23.0)	0	0	0	23.0 (68.1, 22.1)	23.0 (68.1, 22.1)
COVID 19 related AE	1 (23.0)	0	0	0	23.0 (68.1, 22.1)	23.0 (68.1, 22.1)
AE results in death	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 3) (PYS 4.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 3) (PYS 5.7) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 4) (PYS 8.3) Events (E/100PY)	Total (N 7) (PYS 13.9) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
All deaths	0	0	0	0	0.0	0.0
Occurring < 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID 19 related	0	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID 19 related	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: M16 852 52w JA Table 14.3__1.2.2.1 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 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドで発現割合が高かった有害事象を表 2.7.4-7 に，すべての SOC 及び PT 別の有害事象（発現割合）を 2.7.6 項に示す。

第 1 ピリオドでは，いずれのウパダシチニブ群でも最も発現割合が高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」であり，次いでウパダシチニブ 15 mg QD 群では「筋骨格系および結合組織障害」，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群では「血管障害」であった（M16-852 52w CSR Table 14.3__1.8.3）。

発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）は，巨細胞性動脈炎，頭痛，高血圧，COVID-19，関節痛，尿路感染，背部痛，上咽頭炎及び下痢であった。巨細胞性動脈炎の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較してプラセボ群の方が高かった。

第 1 ピリオドで認められたすべての SOC 及び PT 別の有害事象（EAER［件数/100 人年］）を M16-852 52w CSR Table 14.3__1.4.2.1 に示した。

表 2.7.4-7. 発現割合が高かった有害事象（全ウパダシチニブ群で 5%以上）（第 1 ピリオド, SS1）

MedDRA 26.1 PT	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 mg + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 mg + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	Total (N=316) n (%)
Any adverse event	106 (94.6)	102 (95.3)	202 (96.7)	304 (96.2)
巨細胞性動脈炎	35 (31.3)	28 (26.2)	48 (23.0)	76 (24.1)
頭痛	13 (11.6)	16 (15.0)	34 (16.3)	50 (15.8)
高血圧	13 (11.6)	16 (15.0)	28 (13.4)	44 (13.9)
COVID-19	12 (10.7)	12 (11.2)	28 (13.4)	40 (12.7)
関節痛	15 (13.4)	7 (6.5)	29 (13.9)	36 (11.4)
尿路感染	18 (16.1)	15 (14.0)	21 (10.0)	36 (11.4)
背部痛	15 (13.4)	6 (5.6)	25 (12.0)	31 (9.8)
上咽頭炎	13 (11.6)	6 (5.6)	18 (8.6)	24 (7.6)
下痢	12 (10.7)	5 (4.7)	18 (8.6)	23 (7.3)
疲労	6 (5.4)	4 (3.7)	19 (9.1)	23 (7.3)
末梢性浮腫	3 (2.7)	7 (6.5)	16 (7.7)	23 (7.3)
膀胱炎	3 (2.7)	5 (4.7)	15 (7.2)	20 (6.3)
便秘	2 (1.8)	8 (7.5)	11 (5.3)	19 (6.0)
咳嗽	4 (3.6)	5 (4.7)	14 (6.7)	19 (6.0)
筋痙縮	8 (7.1)	6 (5.6)	13 (6.2)	19 (6.0)
四肢痛	6 (5.4)	4 (3.7)	15 (7.2)	19 (6.0)
上気道感染	8 (7.1)	8 (7.5)	11 (5.3)	19 (6.0)
悪心	4 (3.6)	6 (5.6)	11 (5.3)	17 (5.4)
白内障	2 (1.8)	6 (5.6)	10 (4.8)	16 (5.1)
浮動性めまい	6 (5.4)	6 (5.6)	10 (4.8)	16 (5.1)
筋肉痛	5 (4.5)	7 (6.5)	9 (4.3)	16 (5.1)
変形性関節症	5 (4.5)	3 (2.8)	13 (6.2)	16 (5.1)

PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 mg + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 mg + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper

Notes: TEAEs in Period 1 are defined as any AE of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurred first.

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

Cross reference: M16 852 52w CSR Table 14.3 1.8.1

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドで認められたすべての PT 別の有害事象（発現割合順）を表 2.7.4.7-3 に，すべての SOC 及び PT 別の有害事象（発現割合）を 2.7.6 項に示す。

第 1 ピリオドでは，発現割合が高かった有害事象（全ウパダシチニブ群で 2 例以上）は，結膜出血，ドライアイ，巨細胞性動脈炎，背部痛，帯状疱疹及び上咽頭炎であった。

第 1 ピリオドで認められたすべての SOC 及び PT 別の有害事象（EAER［件数/100 人年］）を M16-852 52w JA Table 14.3　1.4.2.1_J に示した。

2.7.4.2.1.2.2　長期安全性データ

全体集団

長期安全性データで EAER（件数/100 人年）が高かった有害事象を表 2.7.4-8 に，すべての SOC 及び PT 別の有害事象（EAER［件数/100 人年］）を 2.7.6 項に示す。

長期安全性データでは，いずれのウパダシチニブ群でも最も発現割合が高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」であり，次いで「筋骨格系および結合組織障害」であった（M16-852 52w CSR Table 14.3__1.8.4）。EAER が高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で 10 件/100 人年以上）は，COVID-19，頭痛，関節痛，高血圧，巨細胞性動脈炎，背部痛，上咽頭炎及び尿路感染であった。

表 2.7.4-8. EAER（件数/100 人年）が高かった有害事象（全ウパダシチニブ群で 5 件/100 人年以上）（長期安全性データ，SS LT）

MedDRA 26.1 PT	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100 PY)	UPA 7.5 mg + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100 PY)	UPA 15 mg + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100 PY)	UPA Total (N=131) (PYS=244) Events (E/100 PY)
Any adverse event	396 (548.0)	264 (363.6)	874 (509.9)	1138 (466.4)
COVID-19	12 (16.6)	9 (12.4)	29 (16.9)	38 (15.6)
頭痛	7 (9.7)	11 (15.2)	26 (15.2)	37 (15.2)
関節痛	15 (20.8)	3 (4.1)	24 (14.0)	27 (11.1)
高血圧	5 (6.9)	7 (9.6)	20 (11.7)	27 (11.1)
巨細胞性動脈炎	13 (18.0)	6 (8.3)	20 (11.7)	26 (10.7)
背部痛	9 (12.5)	3 (4.1)	21 (12.3)	24 (9.8)
上咽頭炎	7 (9.7)	8 (11.0)	14 (8.2)	22 (9.0)
尿路感染	16 (22.1)	9 (12.4)	13 (7.6)	22 (9.0)
四肢痛	4 (5.5)	1 (1.4)	16 (9.3)	17 (7.0)
咳嗽	5 (6.9)	3 (4.1)	10 (5.8)	13 (5.3)
下痢	0	4 (5.5)	9 (5.3)	13 (5.3)
疲労	4 (5.5)	3 (4.1)	10 (5.8)	13 (5.3)
悪心	2 (2.8)	6 (8.3)	7 (4.1)	13 (5.3)
変形性関節症	4 (5.5)	1 (1.4)	12 (7.0)	13 (5.3)

PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 mg + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 mg + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg

E/100 PY Events per 100 patient years

Note: TEAEs are defined as any AE with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.

Cross reference: M16 852 52w CSR Table 14.3 1.8.2

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データで認められたすべての SOC 及び PT 別の有害事象（EAER［件数/100 人年］）を 2.7.6 項に示す。

長期安全性データでは，EAER が高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で 20 件/100 人年以上）は，心不全，結膜出血，ドライアイ，腹痛，末梢性浮腫，膀胱炎，歯肉炎，上咽頭炎，肺炎，背部痛，四肢痛及び頭痛であった。

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 第 1 ピリオド

2.7.4.2.1.3.1.1 ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象

全体集団

第 1 ピリオドの SOC 及び PT 別，ウパダシチニブ（又はプラセボ）との因果関係別の有害事象（発現割合）を 2.7.6 項に示す。

第 1 ピリオドでは，ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が高かった（表 2.7.4-3）。なお，発現割合が高かったウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象（全ウパダシチニブ群で 5%以上）は，巨細胞性動脈炎及び尿路感染であった（M16-852 52w CSR Table 14.3　1.6.1）。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 54.3 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 45.9 件/100 人年であり，プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-4）。

2.7.4.2.1.3.1.2 Prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象

全体集団

第 1 ピリオドでは，prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が高かった（表 2.7.4-3）。

発現割合が高かった prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象（全ウパダシチニブ群で 5%以上）は，高血圧，巨細胞性動脈炎及び尿路感染であった（M16-852 52w CSR Table 14.3　1.7.1）。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 97.7 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 45.9 件/100 人年，プラセボ群で 19.4 件/100 人年であった（表 2.7.4-4）。

2.7.4.2.1.3.2 長期安全性データ

2.7.4.2.1.3.2.1 ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象

全体集団

長期安全性データの SOC 及び PT 別，ウパダシチニブ（又はプラセボ）との因果関係別の有害事象（EAER［件数/100 人年］）を 2.7.6 項に示す。

長期安全性データでは，ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が高かった（表 2.7.4-5）。

全ウパダシチニブ群で EAER が 5 件/100 人年超のウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象は認められなかった。ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で最も EAER が高かったウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象は尿路感染であった（M16-852 52w CSR Table 14.3__1.6.2）。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 96.6 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 88.4 件/100 人年であり，プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-6）。

2.7.4.2.1.3.2.2 Prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象

全体集団

長期安全性データでは，prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が高かった（表 2.7.4-5）。

全ウパダシチニブ群及びウパダシチニブ 15 mg QD 群で EAER が 5 件/100 人年超であった prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象は認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__1.7.2）。ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で EAER が 5 件/100 人年超であった prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象は，尿路感染であった。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 144.8 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 35.4 件/100 人年，プラセボ群では 23.0 件/100 人年であった（表 2.7.4-6）。

2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.4.1 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドの SOC 及び PT 別，重症度別の有害事象（発現割合）を 2.7.6 項に示す。

第 1 ピリオドでは，高度（Grade 3 以上）の有害事象の EAER は，プラセボ群とウパダシチニブ 15 mg QD 群で同様であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較して高かった（表 2.7.4-3）。各投与群で，報告された有害事象の大部分が中等度（Grade 2）であった（M16-852 52w CSR Table 14.3__1.5.1）。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，高度（Grade 3 以上）の有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 32.6 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-4）。

2.7.4.2.1.4.2 長期安全性データ

全体集団

長期安全性データの SOC 及び PT 別，重症度別の有害事象（EAER［件数/100 人年］）を 2.7.6 項に示す。

長期安全性データでは，全体で高度（Grade 3 以上）の有害事象の EAER は，第 1 ピリオドとおおむね同様であった。高度（Grade 3 以上）の有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較してプラセボ群の方が高かった（表 2.7.4-5）。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，高度（Grade 3 以上）の有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 72.4 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-6）。

2.7.4.2.1.5 発現時期別の有害事象

第 1 ピリオドでは，有害事象は，全体でおおむね経時的に減少する傾向が認められた（M16-852 52w JA Table 14.3__1.2.1.11_J）。

2.7.4.2.1.6 死亡

死亡に至った有害事象の一覧（SS1）を表 2.7.4-9 に示す。

2.7.4.2.1.6.1 第 1 ピリオド

第 1 ピリオドの SOC 及び PT 別の死亡に至った有害事象（発現割合）を 2.7.6 項に示す。

第 1 ピリオドでは，期間中に 4 例の死亡が報告され（ウパダシチニブ 15 mg QD 群 2 例，プラセボ群 2 例），加えて，1 例の治験薬の最終投与後 30 日より後に発現した死亡が認められた（ウパダシチニブ 15 mg QD 群）（表 2.7.4-3）。期間中の 4 例の死亡のうちウパダシチニブ 15 mg QD 群の 1 例は COVID-19 に関連する死亡であり，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連なしと判断された。もう 1 例は原因不明の死亡であり，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された。プラセボ群の 2 例の死亡は，敗血症及び急性膵炎によるものであった（表 2.7.4-9）。ウパダシチニブ 15 mg QD 群の治験薬の最終投与後 30 日より後に発現した死亡は脳卒中として報告された（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.23.1.2）。死亡例の詳細（叙述）は，M16-852 52w CSR Section 14.3__3 に示した。

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，死亡は認められなかった（表 2.7.4-4）。

表 2.7.4-9. 死亡に至った有害事象の一覧（SS1）

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 26.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Events Related to COVID 19 Infection?
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: PBO + 52 WK CS T								
[redacted]# Age: 7[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 6[redacted].00 kg								
	P1	1 to 51	51	51	R: A41.9 SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis NOS	E: 63 O: No L: 13 days I: NO	T: Grade 5 R: UPADACITINIB/PLACEBO|NO REASONABLE POSSIBILITY, PREDNISONE/PREDNISOLONE/PLACEBO|REASONABLE POSSIBILITY A: UPADACITINIB/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, UPADACITINIB/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN, PREDNISONE/PREDNISOLONE/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, PREDNISONE/PREDNISOLONE/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN O: CONCOMITANT OR ADDITIONAL TREATMENT GIVEN	S: Yes, Death of subject, Life threatening, Hospitalization or prolonged hospitalization, Important medical event A: REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: PRE Screening; P1 Period 1 treatment; P2 Period 2 treatment; FU Follow up.
Subject prematurely discontinued from treatment.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
PBO + 52 WK CS T / PBO Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T / UPA 7.5 Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper/ Upadacitinib 7.5 mg; UPA 7.5 + 26 WK CS T / PBO Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 15 + 26 WK CS T / UPA 15 Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg; UPA 15 + 26 WK CS T / PBO Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo.

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 26.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Events Related to COVID 19 Infection?
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: PBO + 52 WK CS T								
[redacted]# Age: 7[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 6[redacted].00 kg								
	FU	80 to .	17	96	R: ACUTE PANCREATITIS S: Gastrointestinal disorders P: 急性膵炎 L: Acute pancreatitis	E: 96 O: No L: 1 day I: NO	T: Grade 5 R: UPADACITINIB/PLACEBO|NO REASONABLE POSSIBILITY, PREDNISONE/PREDNISOLONE/PLACEBO|NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: DISCONTINUED STUDY	S: Yes, Death of subject, Life threatening, Hospitalization or prolonged hospitalization, Important medical event O: PROLONGED HOSPITALIZATION A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: PRE Screening; P1 Period 1 treatment; P2 Period 2 treatment; FU Follow up.
Subject prematurely discontinued from treatment.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
PBO + 52 WK CS T / PBO Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T / UPA 7.5 Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper/ Upadacitinib 7.5 mg; UPA 7.5 + 26 WK CS T / PBO Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 15 + 26 WK CS T / UPA 15 Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg; UPA 15 + 26 WK CS T / PBO Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo.

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 26.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Events Related to COVID 19 Infection?
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: UPA 15 + 26 WK CS T								
[redacted]# Age: 8[redacted] Sex: Male Race: WHITE Weight: 7[redacted].00 kg								
	P1	1 to 324	324	324	R: UNEXPLAINED DEATH S: General disorders and administration site conditions P: 死亡 L: Death unexplained	E: 325 O: No L: 2 days I: NO	T: Grade 5 R: UPADACITINIB/PLACEBO|REASONABLE POSSIBILITY, PREDNISONE/PREDNISOLONE/PLACEBO|REASONABLE POSSIBILITY A: UPADACITINIB/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN, PREDNISONE/PREDNISOLONE/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN O: NONE	S: Yes, Death of subject A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: PRE Screening; P1 Period 1 treatment; P2 Period 2 treatment; FU Follow up.
Subject prematurely discontinued from treatment.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
PBO + 52 WK CS T / PBO Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T / UPA 7.5 Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper/ Upadacitinib 7.5 mg; UPA 7.5 + 26 WK CS T / PBO Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 15 + 26 WK CS T / UPA 15 Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg; UPA 15 + 26 WK CS T / PBO Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo.

Subject Number	Name	Epoch Interval	RX Day of Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 26.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Events Related to COVID 19 Infection?
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: UPA 15 + 26 WK CS T								
[redacted]# Age: 6[redacted] Sex: Male Race: WHITE Weight: 15[redacted].94 kg								
	FU	163 to .	2	164	R: COVID 19 INFECTION S: Infections and infestations P: COVID 19 L: COVID 19	E: 174 O: No L: 11 days I: NO	T: Grade 5 R: UPADACITINIB/PLACEBO|NO REASONABLE POSSIBILITY, PREDNISONE/PREDNISOLONE/PLACEBO|NO REASONABLE POSSIBILITY A: UPADACITINIB/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN O: NONE	S: Yes, Death of subject, Hospitalization or prolonged hospitalization O: ENTRY CHANGED FROM "UNKNOWN" PER DM AND MONITOR REQUEST VIA EMAIL ON [redacted]20[redacted] TO THE FOLLOWING: "DUE TO EXPOSURE TO COVID 19 VIRUS". SOURCE NOT CHANGED. E: Yes

Note: PRE Screening; P1 Period 1 treatment; P2 Period 2 treatment; FU Follow up.
Subject prematurely discontinued from treatment.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
PBO + 52 WK CS T / PBO Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T / UPA 7.5 Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper/ Upadacitinib 7.5 mg; UPA 7.5 + 26 WK CS T / PBO Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 15 + 26 WK CS T / UPA 15 Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg; UPA 15 + 26 WK CS T / PBO Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo.

Cross reference: M16 852 52w CSR Table 14.3__2.23.1.3

2.7.4.2.1.6.2 長期安全性データ

長期安全性データでは，死亡は認められなかった（表 2.7.4-5）。

2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.7.1 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドで発現割合が高かった重篤な有害事象を表 2.7.4-10 に，SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（発現割合）を 2.7.6 項に示す。

第 1 ピリオドでは，重篤な有害事象の EAER は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった（表 2.7.4-3）。第 1 ピリオドでは，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で最も発現割合が高かった重篤な有害事象は肺塞栓症であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群で最も発現割合が高かった重篤な有害事象は肺炎であった。重篤な肺塞栓症の発現割合は，プラセボ群とウパダシチニブ 15 mg QD 群で同様であった。重篤な深部静脈血栓症がウパダシチニブ 15 mg QD 群の 3 例で報告されたが，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。特に注目すべき有害事象である，重篤及び非重篤を含む静脈血栓塞栓症（以下「VTE」）（深部静脈血栓症［以下「DVT」］及び肺塞栓症［以下「PE」］）の全体的な発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群とプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.7-36，M16-852 52w CSR Table 14.3　2.23.4.17）。重篤な有害事象に関する叙述は，M16-852 52w CSR Section 14.3　3 に示した。

表 2.7.4-10. 発現割合が高かった重篤な有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）（第 1 ピリオド，SS1）

MedDRA 26.1 PT	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 mg + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 mg + 26 WK CS-T (N=209) n (%)
Any adverse event	24 (21.4)	14 (13.1)	48 (23.0)
うっ血性心不全	0	0	2 (1.0)
COVID-19 肺炎	0	0	2 (1.0)
深部静脈血栓症	0	0	3 (1.4)
巨細胞性動脈炎	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (1.4)
眼帯状疱疹	0	0	2 (1.0)
変形性関節症	1 (0.9)	0	2 (1.0)
急性膵炎	2 (1.8)	0	0
肺炎	5 (4.5)	3 (2.8)	0
肺塞栓症	2 (1.8)	1 (0.9)	5 (2.4)

PBO + 52 WK CS T　Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 mg + 26 WK CS T　Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 mg + 26 WK CS T　Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper

Notes:　TEAEs in Period 1 are defined as any AE with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurred first.

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

Cross reference: M16 852 52w CSR Table 15

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドの SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（発現割合）を 2.7.6 項に示す。

第 1 ピリオドでは，重篤な有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 32.6 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-4）。ウパダシチニブ 15 mg QD 群で認められた重篤な有害事象は，緑内障，虚血性大腸炎及び膀胱炎であった（M16-852 52w JA Table 14.3　2.1.1 J）。

2.7.4.2.1.7.2 長期安全性データ

全体集団

長期安全性データで EAER が高かった重篤な有害事象を表 2.7.4-11 に，SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（EAER［件数/100 人年］）を 2.7.6 項に示す。

長期安全性データでは，重篤な有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較してプラセボ群の方が高かった（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.1.2）。ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で最も EAER が高かった重篤な有害事象は，肺炎，心房細動，心不全であった。残りの重篤な有害事象は，いずれの投与群でも複数件報告されなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.1.2）。

表 2.7.4-11. EAER（件数/100 人年）が高かった重篤な有害事象（いずれかの投与群で 1 件/100 人以上）（長期安全性データ，SS LT）

		UPA	
MedDRA 26.1 PT	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100 PY)	7.5 mg + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100 PY)	15 mg + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100 PY)
Any adverse event	18 (24.9)	15 (20.7)	26 (15.2)
貧血	0	1 (1.4)	0
アスペルギルス感染	1 (1.4)	0	0
動脈硬化症	1 (1.4)	0	0
心房細動	0	0	2 (1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.4)	0	0
心不全	0	0	2 (1.2)
脳アミロイド血管障害	1 (1.4)	0	0
脳脊髄瘻	1 (1.4)	0	0
憩室炎	0	1 (1.4)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0	0
血尿	1 (1.4)	0	0
低カリウム血症	0	1 (1.4)	0
低ナトリウム血症	1 (1.4)	1 (1.4)	0
椎間板突出	1 (1.4)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.4)	1 (1.4)	0
肺腺癌	0	1 (1.4)	0
末梢性浮腫	1 (1.4)	0	0
変形性関節症	1 (1.4)	0	1 (0.6)
膵炎	0	1 (1.4)	0
甲状腺乳頭癌	0	1 (1.4)	0
肺炎	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.2)
肺腫瘤	0	1 (1.4)	0

MedDRA 26.1 PT	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100 PY)	UPA 7.5 mg + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100 PY)	UPA 15 mg + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100 PY)
RS ウイルス感染	0	1 (1.4)	0
坐骨神経痛	0	1 (1.4)	0
皮膚潰瘍	1 (1.4)	0	0
胸椎骨折	0	1 (1.4)	0
中毒性結節性甲状腺腫	1 (1.4)	0	0
尿路感染	1 (1.4)	0	0
尿路性敗血症	1 (1.4)	0	0
回転性めまい	0	1 (1.4)	0
嘔吐	0	1 (1.4)	1 (0.6)
創傷感染	1 (1.4)	0	0

PBO + 52 WK CS T　Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 mg + 26 WK CS T　Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 mg + 26 WK CS T　Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg

E/100 PY　Events per 100 patient years

Note:　TEAEs are defined as any AE with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.

Cross reference: M16 852 52w CSR Table 14.3　2.1.2

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，重篤な有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 60.4 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-6）。ウパダシチニブ 15 mg QD 群では，膀胱炎，虚血性大腸炎，心不全，肺塞栓症及び肺炎が各 1 件認められた（M16-852 52w CSR Appendix 16.2　7，Table 14.3　2.23.5.2）。

2.7.4.2.1.8　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.8.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.1.1　第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドの SOC 及び PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象（発現割合）を 2.7.6 項に示す。

第 1 ピリオドでは，治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった（表 2.7.4-3）。発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）は，深部静脈血栓症，巨細胞性動脈炎，肺炎，リウマチ性多発筋痛，肺塞栓症及び物質誘発性精神病性障害であった（M16-852 52w CSR Table 17）。最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は，巨細胞性動脈炎であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象に関する叙述は，M16-852 52w CSR Section 14.3__3 に示した。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドの SOC 及び PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象（発現割合）を 2.7.6 項に示す。

第 1 ピリオドでは，治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 23.0 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-4）。ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，リウマチ性多発筋痛であった（M16-852 52w JA Table 14.3__2.2.1_J）。

2.7.4.2.1.8.1.2 長期安全性データ

全体集団

長期安全性データの SOC 及び PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象（EAER［件数/100 人年］）を 2.7.6 項に示す。

長期安全性データでは，治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群とプラセボ群で同様であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.2.2）。

長期安全性データで，ウパダシチニブを投与した被験者での治験薬の投与中止に至った有害事象に関する叙述は，M16-852 52w CSR Section 14.3__3 に示した。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，プラセボ群で 23.0 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群では認められなかった（表 2.7.4-6）。

2.7.4.2.1.8.2 骨折

背景

一般集団と比較して GCA 患者の方が骨折の発現リスクが高い可能性がある。データソースや研究方法が異なるため，絶対発生率は研究ごとに異なるが，ステロイドへの曝露はこのリスクを更に高める可能性がある。2003 年から 2012 年までの米国 Marketscan 請求データ分析では，骨折の 100 人年あたりの発生率は，一般集団と比較して CS 投与を受けた GCA 患者（6.6）の方が高く，ハザード比（以下「HR」）は 1.04（95%CI：1.03–1.06）であった [1]。イギリスで実施された研究では，骨折の 100 人年あたりの発生率は，対照集団では 1.23，プレドニゾロンを 1 回以上処方された GCA 患者では 1.65 であり，罹患率比（以下「IRR」）は 1.4（95%信頼区間［以下「CI」］：1.2–1.6）であった [2]。1990 年から 2015 年までのイギリスで実施された治療に依存しないプライマリケアデータの研究では，骨折の 100 人年あたりの発生率は，対照集団と比較して 40 歳以上の GCA 患者（1.47）の方が高く，HR は 1.67（95%CI：1.49–1.88）であった [3]。1998 年から 2010 年までのスウェーデン南部で実施されたもうひとつの治療に依存しない集団ベース研究では，骨折の 100 人年あたりの発生率は，対照集団では 3.16，GCA 患者では 4.94 であり，IRR は 1.56（95%CI：1.31–1.85）であった [4]。

2.7.4.2.1.8.2.1 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドでは，骨折の EAIR は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方がわずかに高かった（CSS tables Table 2.4　1.1）。ウパダシチニブ 15 mg QD 群の 3 例に各 2 件の骨折が，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の 1 例に 4 件の骨折が認められた（M16-852 52w CSR Table 14.3　2.23.4.18）。全ウパダシチニブ群の 19 例のうち，12 例での骨折の原因は外傷であった（M16-852 52w CSR Section 14.3　3）。骨折の多くは治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連なしと判断された。5 件の骨折が重篤と判断され，その内訳はウパダシチニブ 15 mg QD 群で 1 件（股関節部骨折），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 3 件（胸椎骨折，脊椎骨折及び膝蓋骨骨折），プラセボ群で 1 件（橈骨骨折）であった。ウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの重篤な骨折は認められず，治験薬の投与中止に至った重篤な骨折は 1 件（脊椎骨折）認められた。

第 1 ピリオドの骨折（発現割合）を M16-852 52w CSR Table 14.3　2.21.1 に示した。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，骨折は認められなかった（M16-852 52w JA Table 14.3　1.3.4.1_J）。

44

2.7.4.2.1.8.2.2 長期安全性データ

全体集団

長期安全性データでは，骨折の EAIR は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較してプラセボ群の方が高かった（CSS tables Table 2.4__2.1）。治験薬の投与中止に至った重篤な足骨折がウパダシチニブ 15 mg QD 群で 1 件認められた。治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された骨折は認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.23.4.18）。

長期安全性データの骨折（EAER）を M16-852 52w CSR Table 14.3__2.21.2 に示した。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，骨折は認められなかった（M16-852 52w JA Table 14.3__1.3.6.1_J）。

2.7.4.2.1.8.2.3 結論

GCA を対象とした M16-852 試験の第 1 ピリオドでは，骨折の EAIR は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方がわずかに高かった。骨折の多くは閉経後の女性及び 65 歳超の被験者で発現した。骨折の一部は非外傷性の脊椎骨折又は脊椎圧迫骨折であり，高用量及び長期の CS を投与された高齢の患者集団であることから，骨密度の低下が原因である可能性がある。その他の骨折は主に外傷が原因であった。試験期間中に合計 6 件の骨折が重篤と判断され，このうちウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありの骨折は認められなかった。治験薬の投与中止に至った骨折は 2 件認められた。

2.7.4.2.1.8.3 網膜剥離

背景

GCA 患者での網膜剥離の発生率を報告した試験は確認されていない。

2016 年にオランダで実施された裂孔原性網膜剥離の研究では，100 人年あたりの発生率は，50 歳以上で 0.056 であった [5]。2008 年から 2014 年までのスペイン北部で実施された集団ベース研究では，網膜剥離の 100 人年あたりの発生率は，50 歳から 59 歳では 0.028，60 歳から 69 歳では 0.015，70 歳から 79 歳では 0.011，80 歳以上では 0.005 であり，年齢の増加に伴い減少した [6]。しかし，スコットランドで実施された裂孔原性網膜剥離の研究では，100 人年あたりの発生率は 50 歳から 59 歳では 0.028，60 歳から 69 歳では 0.034，70 歳から 79 歳では 0.035，80 歳以上では 0.018 であり，年齢層により様々であった [7]。

45

2.7.4.2.1.8.3.1 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドでは，網膜剝離の EAIR は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較してプラセボ群の方が高かった（CSS tables Table 2.4__1.1）。網膜剝離の多くは非重篤であり，軽度又は中等度で，治験薬の投与中止に至らなかった。重篤な網膜剝離がウパダシチニブ 15 mg QD 群で 1 件認められ，治験薬の投与を中止することなく回復した。治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された網膜剝離は認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.23.4.19）。

第 1 ピリオドの網膜剝離（発現割合）を M16-852 52w CSR Table 14.3__2.22.1 に示した。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，網膜剝離は認められなかった（M16-852 52w JA Table 14.3__1.3.4.1_J）。

2.7.4.2.1.8.3.2 長期安全性データ

全体集団

長期安全性データでは，網膜剝離の EAIR は引続きウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較してプラセボ群の方が高かった（CSS tables Table 2.4__2.1）。

長期安全性データの網膜剝離（EAER）を M16-852 52w CSR Table 14.3__2.22.2 に示した。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，網膜剝離は認められなかった（M16-852 52w JA Table 14.3__1.3.6.1_J）。

2.7.4.2.1.8.3.3 結論

ウパダシチニブ群での網膜剝離の発現件数は低頻度であった。網膜剝離の EAIR はウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較してプラセボ群の方が高かった。重篤な網膜剝離がウパダシチニブ 15 mg QD 群で 1 件認められ，回復した。治験薬の投与中止に至った網膜剝離は認められなかった。

2.7.4.2.1.8.4 眼合併症

背景

眼合併症は GCA の最も重篤な症状のひとつであり，患者の約半数で，部分的又は完全に失明するリスクがある [8]。早期に診断され，直ちに適切な治療を受ければ，視力喪失は予防可能である。GCA は，眼窩動脈のうち，脈絡膜，視神経乳頭及び毛様網膜動脈に血液を供給する後毛様体動脈で特に好発する傾向にある [9]。GCA で見られる眼病変は，主に虚血性であり，必ずひとつ以上の後毛様体動脈（稀に眼動脈）の肉芽腫性炎症による血栓症が原因である。報告されている眼病変の発生率は 20%–70%と幅広く，一過性黒内障，毛様網膜動脈閉塞，前眼部虚血若しくは外眼筋虚血，又は脳虚血病変が含まれる。

GCA 患者では眼合併症のリスクが高いことから，これらの事象の要約を以下に示す。この追加解析では第 1 ピリオド及び長期安全性データで認められた PT のメディカルレビューを実施し，以下の PT を特定した：複視，霧視，視力低下，視野欠損，視力障害及び 4 分の 1 盲。

2.7.4.2.1.8.4.1 第 1 ピリオド

第 1 ピリオドの眼合併症（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4-12 に示す。

第 1 ピリオドでは，眼合併症は全投与群で報告され，全体で 26 件，全ウパダシチニブ群で 19 件であった。

表 2.7.4-12. 眼合併症（EAER［件数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1）

		UPA	
MedDRA 26.1 PT	**PBO + 52 WK CS-T (N = 112) (PYs = 94.3) Events (E/100 PY)**	**7.5 + 26 WK CS-T (N = 107) (PYs = 88.5) Events (E/100 PY)**	**15 + 26 WK CS-T (N = 209) (PYs = 178.1) Events (E/100 PY)**
複視	0	0	2 (1.1)
霧視	4 (4.2)	6 (6.8)	6 (3.4)
視力低下	1 (1.1)	0	1 (0.6)
視野欠損	0	0	2 (1.1)
視力障害	2 (2.1)	0	1 (0.6)
4 分の 1 盲	0	0	1 (0.6)

Cross reference: M16 852 52w CSR Table 14.3__1.4.2.1

眼合併症は，2 件の重篤な眼合併症（複視及び 4 分の 1 盲）を除き，主に非重篤で軽度であった（M16-852 52w CSR Table 14.3 2.1.1）。2 件の非重篤な眼合併症（眼部不快感及び霧視）がウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の 1 例に認められ，治験薬の投与中止に至った。部分的又は完全な

47

失明に至った眼合併症は認められなかった。2 件の重篤な眼合併症に関する叙述は，M16-852 52w CSR Section 14.3__3 に示した。

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，眼合併症は認められなかった（M16-852 52w JA Table 14.3__1.4.2.1_J）。

2.7.4.2.1.8.4.2 長期安全性データ

長期安全性データでは，いずれの投与群でも新たな眼合併症は認められなかった。

2.7.4.2.1.8.4.3 結論

GCA 患者では，全身性炎症に起因する血栓症により頭頸部の血管が影響を受け，眼合併症が高頻度で発現しうる。重篤な眼合併症は低頻度であった。2 件の重篤な眼合併症が発現し，いずれも治験薬の投与を中止することなく回復した。2 件の非重篤な眼合併症がウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で認められ，治験薬の投与中止に至った。眼合併症とウパダシチニブの間に関連性があると結論付けるエビデンスはない。

2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

投与 52 週時までの第 1 ピリオド（SS1）又はデータカットオフまでの長期安全性データ（SS LT）では，活動性結核，リンパ腫又は消化管穿孔は認められなかった。その他のすべての特に注目すべき有害事象を以降の項に記載する。

第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドの特に注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4-13（EAER［件数/100 人年］），表 2.7.4-14（EAIR［被験者数/100 人年］）及び表 2.7.4.7-4（発現割合）に示す。

表 2.7.4-13. 特に注目すべき有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1）

	UPA				Treatment Difference	
	PBO + 52 WK CS T (N 112) (PYS 94.3) Events (E/100PY)	7.5 + 26 WK CS T (N 107) (PYS 88.5) Events (E/100PY)	15 + 26 WK CS T (N 209) (PYS 178.1) Events (E/100PY)	Total (N 316) (PYS 266.5) Events (E/100PY)	UPA 7.5 PBO (95% CI &)	UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Serious Infections	12 (12.7)	7 (7.9)	14 (7.9)	21 (7.9)	4.8 (14.1, 4.5)	4.9 (13.2, 3.4)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	1 (1.1)	0	4 (2.2)	4 (1.5)	1.1 (3.1, 1.0)	1.2 (1.8, 4.2)
Herpes Zoster	4 (4.2)	4 (4.5)	13 (7.3)	17 (6.4)	0.3 (5.8, 6.4)	3.1 (2.7, 8.8)
Active Tuberculosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	4 (4.2)	1 (1.1)	9 (5.1)	10 (3.8)	3.1 (7.8, 1.6)	0.8 (4.5, 6.1)
Non Melanoma Skin Cancer (NMSC)	2 (2.1)	1 (1.1)	5 (2.8)	6 (2.3)	1.0 (4.7, 2.7)	0.7 (3.1, 4.5)
Malignancy excluding NMSC	2 (2.1)	0	4 (2.2)	4 (1.5)	2.1 (5.1, 0.8)	0.1 (3.5, 3.8)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 112) (PYS 94.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) (PYS 88.5) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) (PYS 178.1) Events (E/100PY)	Total (N 316) (PYS 266.5) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Lymphoma	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	2 (2.1)	0	0	0	2.1 (5.1, 0.8)	2.1 (5.1, 0.8)
Anemia	3 (3.2)	3 (3.4)	15 (8.4)	18 (6.8)	0.2 (5.1, 5.5)	5.2 (0.3, 10.8)
Neutropenia	1 (1.1)	0	0	0	1.1 (3.1, 1.0)	1.1 (3.1, 1.0)
Lymphopenia	0	1 (1.1)	4 (2.2)	5 (1.9)	1.1 (1.1, 3.3)	2.2 (0.0, 4.4)
Renal Dysfunction	3 (3.2)	0	4 (2.2)	4 (1.5)	3.2 (6.8, 0.4)	0.9 (5.2, 3.3)
Hepatic Disorder	6 (6.4)	2 (2.3)	13 (7.3)	15 (5.6)	4.1 (10.1, 1.9)	0.9 (5.5, 7.4)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0	0	6 (3.4)	6 (2.3)	0.0	3.4 (0.7, 6.1)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	UPA				Treatment Difference	
	PBO + 52 WK CS T (N 112) (PYS 94.3) Events (E/100PY)	7.5 + 26 WK CS T (N 107) (PYS 88.5) Events (E/100PY)	15 + 26 WK CS T (N 209) (PYS 178.1) Events (E/100PY)	Total (N 316) (PYS 266.5) Events (E/100PY)	UPA 7.5 PBO (95% CI &)	UPA 15 PBO (95% CI &)
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non Cardiac, Non Central Nervous System [CNS])	4 (4.2)	4 (4.5)	12 (6.7)	16 (6.0)	0.3 (5.8, 6.4)	2.5 (3.1, 8.1)
Venous Thromboembolic Events**	4 (4.2)	4 (4.5)	10 (5.6)	14 (5.3)	0.3 (5.8, 6.4)	1.4 (4.0, 6.8)
Other Venous Thrombosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0	0	2 (1.1)	2 (0.8)	0.0	1.1 (0.4, 2.7)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: M16 852 52w CSR Table 14.3__1.3.3.1

表 2.7.4-14. 特に注目すべき有害事象の概要（EAIR［被験者数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1）

	PBO + 52 WK CS T (N 112) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) n/PYS (n/100PY)	Total (N 316) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Serious Infections	12/92.9 (12.9)	6/86.1 (7.0)	12/174.9 (6.9)	18/261.0 (6.9)	5.9 (15.1, 3.2)	6.1 (14.3, 2.2)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	1/93.7 (1.1)	0/88.5	4/177.6 (2.3)	4/266.1 (1.5)	1.1 (3.2, 1.0)	1.2 (1.9, 4.2)
Herpes Zoster	3/92.1 (3.3)	3/87.7 (3.4)	11/172.6 (6.4)	14/260.3 (5.4)	0.2 (5.2, 5.5)	3.1 (2.2, 8.4)
Active Tuberculosis	0/94.3	0/88.5	0/178.1	0/266.5	0.0	0.0
Malignancy	3/93.5 (3.2)	1/88.4 (1.1)	9/174.8 (5.1)	10/263.2 (3.8)	2.1 (6.3, 2.2)	1.9 (3.0, 6.9)
Non Melanoma Skin Cancer (NMSC)	2/93.7 (2.1)	1/88.4 (1.1)	5/176.1 (2.8)	6/264.5 (2.3)	1.0 (4.7, 2.7)	0.7 (3.2, 4.6)
Malignancy excluding NMSC	2/94.0 (2.1)	0/88.5	4/176.8 (2.3)	4/265.3 (1.5)	2.1 (5.1, 0.8)	0.1 (3.6, 3.8)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 112) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) n/PYS (n/100PY)	Total (N 316) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Lymphoma	0/94.3	0/88.5	0/178.1	0/266.5	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0/94.3	0/88.5	0/178.1	0/266.5	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	2/94.2 (2.1)	0/88.5	0/178.1	0/266.5	2.1 (5.1, 0.8)	2.1 (5.1, 0.8)
Anemia	3/93.1 (3.2)	3/87.4 (3.4)	14/173.5 (8.1)	17/260.9 (6.5)	0.2 (5.1, 5.5)	4.8 (0.7, 10.4)
Neutropenia	1/93.4 (1.1)	0/88.5	0/178.1	0/266.5	1.1 (3.2, 1.0)	1.1 (3.2, 1.0)
Lymphopenia	0/94.3	1/88.3 (1.1)	3/175.9 (1.7)	4/264.2 (1.5)	1.1 (1.1, 3.4)	1.7 (0.2, 3.6)
Renal Dysfunction	3/94.1 (3.2)	0/88.5	4/177.2 (2.3)	4/265.7 (1.5)	3.2 (6.8, 0.4)	0.9 (5.2, 3.3)
Hepatic Disorder	5/92.7 (5.4)	2/87.8 (2.3)	11/172.3 (6.4)	13/260.1 (5.0)	3.1 (8.8, 2.6)	1.0 (5.1, 7.0)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0/94.3	0/88.5	6/174.1 (3.4)	6/262.5 (2.3)	0.0	3.4 (0.7, 6.2)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 112) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) n/PYS (n/100PY)	Total (N 316) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non Cardiac, Non Central Nervous System [CNS])	4/93.6 (4.3)	4/87.3 (4.6)	8/177.3 (4.5)	12/264.6 (4.5)	0.3 (5.8, 6.4)	0.2 (5.0, 5.5)
Venous Thromboembolic Events**	4/93.6 (4.3)	4/87.3 (4.6)	7/177.4 (3.9)	11/264.7 (4.2)	0.3 (5.8, 6.4)	0.3 (5.4, 4.8)
Other Venous Thrombosis	0/94.3	0/88.5	0/178.1	0/266.5	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0/94.3	0/88.5	2/177.9 (1.1)	2/266.4 (0.8)	0.0	1.1 (0.4, 2.7)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: CSS tables Table 2.4 1.1

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドの特に注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4-15（EAER［件数/100 人年］），表 2.7.4-16（EAIR［被験者数/100 人年］）及び表 2.7.4.7-5（発現割合）に示す。

表 2.7.4-15. 特に注目すべき有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1，日本人部分集団）

	UPA				Treatment Difference	
	PBO + 52 WK CS T (N 5) (PYS 5.1) Events (E/100PY)	7.5 + 26 WK CS T (N 5) (PYS 4.4) Events (E/100PY)	15 + 26 WK CS T (N 10) (PYS 9.2) Events (E/100PY)	Total (N 15) (PYS 13.6) Events (E/100PY)	UPA 7.5 PBO (95% CI &)	UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Serious Infections	0	0	1 (10.9)	1 (7.4)	0.0	10.9 (10.4, 32.1)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	0	0	0	0	0.0	0.0
Herpes Zoster	0	1 (23.0)	2 (21.7)	3 (22.1)	23.0 (22.1, 68.0)	21.7 (8.4, 51.8)
Active Tuberculosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	0	0	0	0	0.0	0.0
Non Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	UPA				Treatment Difference	
	PBO + 52 WK CS T (N 5) (PYS 5.1) Events (E/100PY)	7.5 + 26 WK CS T (N 5) (PYS 4.4) Events (E/100PY)	15 + 26 WK CS T (N 10) (PYS 9.2) Events (E/100PY)	Total (N 15) (PYS 13.6) Events (E/100PY)	UPA 7.5 PBO (95% CI &)	UPA 15 PBO (95% CI &)
Lymphoma	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	0	0	0	0	0.0	0.0
Anemia	1 (19.4)	0	0	0	19.4 (57.6, 18.7)	19.4 (57.6, 18.7)
Neutropenia	0	0	0	0	0.0	0.0
Lymphopenia	0	1 (23.0)	0	1 (7.4)	23.0 (22.1, 68.0)	0.0
Renal Dysfunction	0	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic Disorder	0	0	2 (21.7)	2 (14.7)	0.0	21.7 (8.4, 51.8)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	UPA				Treatment Difference	
	PBO + 52 WK CS T (N 5) (PYS 5.1) Events (E/100PY)	7.5 + 26 WK CS T (N 5) (PYS 4.4) Events (E/100PY)	15 + 26 WK CS T (N 10) (PYS 9.2) Events (E/100PY)	Total (N 15) (PYS 13.6) Events (E/100PY)	UPA 7.5 PBO (95% CI &)	UPA 15 PBO (95% CI &)
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non Cardiac, Non Central Nervous System [CNS])	0	0	0	0	0.0	0.0
Venous Thromboembolic Events**	0	0	0	0	0.0	0.0
Other Venous Thrombosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: M16 852 52w JA Table 14.3__1.3.3.1 J

表 2.7.4-16. 特に注目すべき有害事象の概要（EAIR［被験者数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1，日本人部分集団）

		UPA			Treatment Difference	
	PBO + 52 WK CS T (N 5) n/PYS (n/100PY)	7.5 + 26 WK CS T (N 5) n/PYS (n/100PY)	15 + 26 WK CS T (N 10) n/PYS (n/100PY)	Total (N 15) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 PBO (95% CI &)	UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Serious Infections	0/5.1	0/4.4	1/8.8 (11.3)	1/13.2 (7.6)	0.0	11.3 (10.9, 33.5)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Herpes Zoster	0/5.1	1/4.0 (24.9)	1/8.4 (12.0)	2/12.4 (16.2)	24.9 (23.9, 73.8)	12.0 (11.5, 35.4)
Active Tuberculosis	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Malignancy	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Non Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 5) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 5) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 10) n/PYS (n/100PY)	Total (N 15) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Lymphoma	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Anemia	1/4.8 (20.9)	0/4.4	0/9.2	0/13.6	20.9 (62.0, 20.1)	20.9 (62.0, 20.1)
Neutropenia	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Lymphopenia	0/5.1	1/4.2 (23.9)	0/9.2	1/13.4 (7.5)	23.9 (23.0, 70.8)	0.0
Renal Dysfunction	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Hepatic Disorder	0/5.1	0/4.4	2/7.6 (26.4)	2/11.9 (16.8)	0.0	26.4 (10.2, 63.0)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 5) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 5) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 10) n/PYS (n/100PY)	Total (N 15) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non Cardiac, Non Central Nervous System [CNS])	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Venous Thromboembolic Events**	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Other Venous Thrombosis	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: JA EAIR Table 14.3 1.3.3.12 J

長期安全性データ

全体集団

長期安全性データの特に注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4-17（EAER［件数/100 人年］）及び表 2.7.4-18（EAIR［被験者数/100 人年］）に示す。

長期安全性データでは，第 1 ピリオドとおおむね同様の傾向が認められた。

すべての特に注目すべき有害事象に関する叙述は，M16-852 52w CSR Section 14.3　3 に示した。

表 2.7.4-17. 特に注目すべき有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（長期安全性データ，SS LT）

	PBO + 52 WK CS T (N 43) (PYS 72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 39) (PYS 72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 92) (PYS 171.4) Events (E/100PY)	Total (N 131) (PYS 244.0) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Serious Infections	5 (6.9)	3 (4.1)	5 (2.9)	8 (3.3)	2.8 (10.4, 4.9)	4.0 (10.6, 2.6)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	1 (1.4)	0	1 (0.6)	1 (0.4)	1.4 (4.1, 1.3)	0.8 (3.7, 2.1)
Herpes Zoster	2 (2.8)	4 (5.5)	7 (4.1)	11 (4.5)	2.7 (3.9, 9.4)	1.3 (3.6, 6.2)
Active Tuberculosis	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

63

	PBO + 52 WK CS T (N 43) (PYS 72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 39) (PYS 72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 92) (PYS 171.4) Events (E/100PY)	Total (N 131) (PYS 244.0) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Malignancy	2 (2.8)	2 (2.8)	8 (4.7)	10 (4.1)	0.0 (5.4, 5.4)	1.9 (3.1, 6.9)
Non Melanoma Skin Cancer (NMSC)	2 (2.8)	0	6 (3.5)	6 (2.5)	2.8 (6.6, 1.1)	0.7 (4.0, 5.5)
Malignancy excluding NMSC	0	2 (2.8)	2 (1.2)	4 (1.6)	2.8 (1.1, 6.6)	1.2 (0.5, 2.8)
Lymphoma	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	UPA				Treatment Difference	
	PBO + 52 WK CS T (N 43) (PYS 72.3) Events (E/100PY)	7.5 + 26 WK CS T (N 39) (PYS 72.6) Events (E/100PY)	15 + 26 WK CS T (N 92) (PYS 171.4) Events (E/100PY)	Total (N 131) (PYS 244.0) Events (E/100PY)	UPA 7.5 PBO (95% CI &)	UPA 15 PBO (95% CI &)
Anemia	4 (5.5)	4 (5.5)	12 (7.0)	16 (6.6)	0.0 (7.7, 7.6)	1.5 (5.3, 8.2)
Neutropenia	0	0	0	0	0.0	0.0
Lymphopenia	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0.0	0.6 (0.6, 1.7)
Renal Dysfunction	1 (1.4)	0	0	0	1.4 (4.1, 1.3)	1.4 (4.1, 1.3)
Hepatic Disorder	3 (4.2)	1 (1.4)	7 (4.1)	8 (3.3)	2.8 (8.2, 2.6)	0.1 (5.7, 5.5)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0	0	8 (4.7)	8 (3.3)	0.0	4.7 (1.4, 7.9)

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	UPA				Treatment Difference	
	PBO + 52 WK CS T (N 43) (PYS 72.3) Events (E/100PY)	7.5 + 26 WK CS T (N 39) (PYS 72.6) Events (E/100PY)	15 + 26 WK CS T (N 92) (PYS 171.4) Events (E/100PY)	Total (N 131) (PYS 244.0) Events (E/100PY)	UPA 7.5 PBO (95% CI &)	UPA 15 PBO (95% CI &)
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non Cardiac, Non Central Nervous System [CNS])	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0.0	0.6 (0.6, 1.7)
Venous Thromboembolic Events**	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0.0	0.6 (0.6, 1.7)
Other Venous Thrombosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: M16 852 52w CSR Table 14.3__1.3.5.1

66

表 2.7.4-18. 特に注目すべき有害事象の概要（EAIR［被験者数/100 人年］）（長期安全性データ，SS LT）

	PBO + 52 WK CS T (N 43) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 39) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 92) n/PYS (n/100PY)	Total (N 131) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Serious Infections	5/69.4 (7.2)	2/71.1 (2.8)	5/166.7 (3.0)	7/237.8 (2.9)	4.4 (11.8, 3.0)	4.2 (11.0, 2.6)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	1/72.2 (1.4)	0/72.6	1/170.8 (0.6)	1/243.4 (0.4)	1.4 (4.1, 1.3)	0.8 (3.7, 2.1)
Herpes Zoster	2/70.6 (2.8)	3/70.4 (4.3)	6/164.0 (3.7)	9/234.4 (3.8)	1.4 (4.8, 7.7)	0.8 (4.1, 5.7)
Active Tuberculosis	0/72.3	0/72.6	0/171.4	0/244.0	0.0	0.0
Malignancy	2/71.4 (2.8)	2/71.7 (2.8)	6/166.1 (3.6)	8/237.8 (3.4)	0.0 (5.5, 5.5)	0.8 (4.0, 5.7)
Non Melanoma Skin Cancer (NMSC)	2/71.4 (2.8)	0/72.6	5/167.8 (3.0)	5/240.5 (2.1)	2.8 (6.7, 1.1)	0.2 (4.5, 4.9)
Malignancy excluding NMSC	0/72.3	2/71.7 (2.8)	2/169.2 (1.2)	4/240.9 (1.7)	2.8 (1.1, 6.7)	1.2 (0.5, 2.8)

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 43) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 39) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 92) n/PYS (n/100PY)	Total (N 131) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Lymphoma	0/72.3	0/72.6	0/171.4	0/244.0	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0/72.3	0/72.6	0/171.4	0/244.0	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	0/72.3	0/72.6	0/171.4	0/244.0	0.0	0.0
Anemia	3/70.3 (4.3)	2/69.6 (2.9)	11/160.2 (6.9)	13/229.8 (5.7)	1.4 (7.7, 4.9)	2.6 (3.7, 8.9)
Neutropenia	0/72.3	0/72.6	0/171.4	0/244.0	0.0	0.0
Lymphopenia	0/72.3	0/72.6	1/171.3 (0.6)	1/243.9 (0.4)	0.0	0.6 (0.6, 1.7)
Renal Dysfunction	1/72.1 (1.4)	0/72.6	0/171.4	0/244.0	1.4 (4.1, 1.3)	1.4 (4.1, 1.3)
Hepatic Disorder	3/69.4 (4.3)	1/72.0 (1.4)	5/165.9 (3.0)	6/237.9 (2.5)	2.9 (8.5, 2.7)	1.3 (6.9, 4.2)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0/72.3	0/72.6	8/164.1 (4.9)	8/236.7 (3.4)	0.0	4.9 (1.5, 8.3)

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 43) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 39) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 92) n/PYS (n/100PY)	Total (N 131) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non Cardiac, Non Central Nervous System [CNS])	0/72.3	0/72.6	1/171.4 (0.6)	1/244.0 (0.4)	0.0	0.6 (0.6, 1.7)
Venous Thromboembolic Events**	0/72.3	0/72.6	1/171.4 (0.6)	1/244.0 (0.4)	0.0	0.6 (0.6, 1.7)
Other Venous Thrombosis	0/72.3	0/72.6	0/171.4	0/244.0	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0/72.3	0/72.6	0/171.4	0/244.0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: CSS tables Table 2.4 2.1

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データの特に注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4-19（EAER［件数/100 人年］）及び表 2.7.4-20（EAIR［被験者数/100 人年］）に示す。

表 2.7.4-19. 特に注目すべき有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（長期安全性データ，SS LT，日本人部分集団）

	UPA				Treatment Difference	
	PBO + 52 WK CS T (N 3) (PYS 4.3) Events (E/100PY)	7.5 + 26 WK CS T (N 3) (PYS 5.7) Events (E/100PY)	15 + 26 WK CS T (N 4) (PYS 8.3) Events (E/100PY)	Total (N 7) (PYS 13.9) Events (E/100PY)	UPA 7.5 PBO (95% CI &)	UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Serious Infections	0	0	2 (24.1)	2 (14.3)	0.0	24.1 (9.3, 57.6)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	0	0	0	0	0.0	0.0
Herpes Zoster	0	1 (17.7)	2 (24.1)	3 (21.5)	17.7 (17.0, 52.4)	24.1 (9.3, 57.6)
Active Tuberculosis	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	UPA				Treatment Difference	
	PBO + 52 WK CS T (N 3) (PYS 4.3) Events (E/100PY)	7.5 + 26 WK CS T (N 3) (PYS 5.7) Events (E/100PY)	15 + 26 WK CS T (N 4) (PYS 8.3) Events (E/100PY)	Total (N 7) (PYS 13.9) Events (E/100PY)	UPA 7.5 PBO (95% CI &)	UPA 15 PBO (95% CI &)
Malignancy	0	0	0	0	0.0	0.0
Non Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	0	0.0	0.0
Lymphoma	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	UPA				Treatment Difference	
	PBO + 52 WK CS T (N 3) (PYS 4.3) Events (E/100PY)	7.5 + 26 WK CS T (N 3) (PYS 5.7) Events (E/100PY)	15 + 26 WK CS T (N 4) (PYS 8.3) Events (E/100PY)	Total (N 7) (PYS 13.9) Events (E/100PY)	UPA 7.5 PBO (95% CI &)	UPA 15 PBO (95% CI &)
Anemia	0	0	0	0	0.0	0.0
Neutropenia	0	0	0	0	0.0	0.0
Lymphopenia	0	0	0	0	0.0	0.0
Renal Dysfunction	0	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic Disorder	1 (23.0)	0	0	0	23.0 (68.1, 22.1)	23.0 (68.1, 22.1)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

73

	UPA				Treatment Difference	
	PBO + 52 WK CS T (N 3) (PYS 4.3) Events (E/100PY)	7.5 + 26 WK CS T (N 3) (PYS 5.7) Events (E/100PY)	15 + 26 WK CS T (N 4) (PYS 8.3) Events (E/100PY)	Total (N 7) (PYS 13.9) Events (E/100PY)	UPA 7.5 PBO (95% CI &)	UPA 15 PBO (95% CI &)
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non Cardiac, Non Central Nervous System [CNS])	0	0	1 (12.1)	1 (7.2)	0.0	12.1 (11.6, 35.7)
Venous Thromboembolic Events**	0	0	1 (12.1)	1 (7.2)	0.0	12.1 (11.6, 35.7)
Other Venous Thrombosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: M16 852 52w JA Table 14.3__1.3.5.1 J

74

表 2.7.4-20. 特に注目すべき有害事象の概要（EAIR［被験者数/100 人年］）（長期安全性データ，SS LT，日本人部分集団）

	PBO + 52 WK CS T (N 3) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 3) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 4) n/PYS (n/100PY)	Total (N 7) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Serious Infections	0/4.3	0/5.7	2/6.0 (33.1)	2/11.7 (17.1)	0.0	33.1 (12.8, 79.0)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0
Herpes Zoster	0/4.3	1/4.2 (23.6)	1/6.3 (15.8)	2/10.6 (18.9)	23.6 (22.7, 69.9)	15.8 (15.1, 46.6)
Active Tuberculosis	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0
Malignancy	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0
Non Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 3) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 3) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 4) n/PYS (n/100PY)	Total (N 7) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Lymphoma	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0
Anemia	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0
Neutropenia	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0
Lymphopenia	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0
Renal Dysfunction	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0
Hepatic Disorder	1/3.8 (26.2)	0/5.7	0/8.3	0/13.9	26.2 (77.5, 25.1)	26.2 (77.5, 25.1)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 3) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 3) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 4) n/PYS (n/100PY)	Total (N 7) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non Cardiac, Non Central Nervous System [CNS])	0/4.3	0/5.7	1/8.3 (12.1)	1/13.9 (7.2)	0.0	12.1 (11.6, 35.9)
Venous Thromboembolic Events**	0/4.3	0/5.7	1/8.3 (12.1)	1/13.9 (7.2)	0.0	12.1 (11.6, 35.9)
Other Venous Thrombosis	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0/4.3	0/5.7	0/8.3	0/13.9	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: JA EAIR Table 14.3 1.3.5.11 J

2.7.4.2.1.9.1 重篤な感染症

背景

一般集団と比較して GCA 患者の方が重篤な感染症のリスクが高く，100 人年あたりの発生率は，2.27–11.1 であった。フランスの全大学病院で実施された研究では，高度の感染症の 100 人年あたりの発生率は，対照集団では 5.9，GCA 患者では 11.1 であり，IRR は 2.1（95%CI：1.2–3.4）であった[10]。1998 年から 2010 年までのスウェーデン南部で実施された集団ベース研究では，高度の感染症の 100 人年あたりの発生率は，対照集団では 2.92，GCA 患者では 5.41 であった[4]。1987 年から 2007 年までのイギリスで実施された一般診療の研究では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発生率は，自己免疫疾患を有しない対照集団では 1.29，GCA 患者では 2.27 であり，リスク比（以下「RR」）は 1.55（95%CI：1.22–1.96）であった[11]。しかし，1950 年から 2009 年までの米国ミネソタ州オルムステッド郡で実施された集団ベース研究では，入院を要する感染症の 100 人年あたりの発生率は，対照集団では 6.01，GCA 患者では 5.64 であり，差がなかった（IRR：0.94［95%CI：0.74–1.18］）[12]。

2.7.4.2.1.9.1.1 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドでは，重篤な感染症の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群とウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で同様であり，プラセボ群と比較して低かった。肺炎（プラセボ群 5 例，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群 3 例），並びに COVID-19 肺炎及び眼帯状疱疹（ウパダシチニブ 15 mg QD 群で各 2 例）を除き，いずれの投与群でも 2 例以上で報告された PT はなかった。重篤な感染症の約半数が，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された。重篤な感染症の大部分は治験薬の投与中止に至らなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3 2.23.3）。

2 件の重篤な感染症（プラセボ群の敗血症及びウパダシチニブ 15 mg QD 群の COVID-19）が死亡に至った。それらの死亡の詳細は，M16-852 52w CSR Section 12.2.1.1 に示した。

報告された重篤な感染症の種類は，ウパダシチニブの他の適応症で認められたものとおおむね一致していた。

第 1 ピリオドの重篤な感染症（発現割合）を表 2.7.4.7-6 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，重篤な感染症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 10.0%（1/10 例）であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（表 2.7.4.7-5）。重篤な感染症の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 10.9 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-15）。

日本人部分集団の第 1 ピリオドの重篤な感染症（発現割合）を表 2.7.4.7-7 に示す。

ウパダシチニブ 15 mg QD 群で認められた重篤な感染症は，膀胱炎であった。

2.7.4.2.1.9.1.2 長期安全性データ

全体集団

長期安全性データでは，第 1 ピリオドと同様の傾向が認められ，重篤な感染症の EAER はプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった。

重篤な感染症に関する詳細（叙述）は，M16-852 52w CSR Section 14.3__3 に示した。

長期安全性データの重篤な感染症（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4.7-8 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，重篤な感染症の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 24.1 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-19）。

2.7.4.2.1.9.1.3 結論

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，重篤な感染症の EAER はプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった。報告された重篤な感染症の種類は，ウパダシチニブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であった。

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

GCA 患者は，日和見感染のリスクが高い可能性がある。1998 年から 2014 年までの米国の入院患者データ研究では，日和見感染の 100 請求あたりの年間発生率が一般入院集団では 0.11–0.16，GCA 患者では 0.35–0.60 であった [13]。2001 年から 2015 年までの米国 Marketscan 請求データ分析では，日和見感染の 100 人年あたりの発生率は 3.49 であった [14]。

2.7.4.2.1.9.2.1 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドでは，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群でのみ認められた（表 2.7.4-13）。報告された日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で口腔真菌感染（2 例），並びに食道カンジダ症及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 1 例），プラセボ群で食道カンジダ症（1 例）であった。

口腔真菌感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎は，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は，重篤及び高度であり，治験薬の投与中止に至った（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.23.3）。この他に重篤，高度又は治験薬の投与中止に至った日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は認められなかった。

第 1 ピリオドの日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）（発現割合）を表 2.7.4.7-9 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は認められなかった（表 2.7.4-15）。

2.7.4.2.1.9.2.2 長期安全性データ

全体集団

長期安全性データでは，第 1 ピリオドと同様であり，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群（食道カンジダ症 1 件）及びプラセボ群（アスペルギルス感染 1 件）でのみ認められた。アスペルギルス感染は重篤及び高度であり，治験薬の投与中止に至った。食道カンジダ症は非重篤で，中等度であり，治験薬の投与中止に至らなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.23.4.2）。

日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の詳細（叙述）は，M16-852 52w CSR Section 14.3__3 に示した。

長期安全性データの日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4.7-10 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は認められなかった（表 2.7.4-19）。

2.7.4.2.1.9.2.3 結論

日和見感染は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群で認められ，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群では認められなかった。

2.7.4.2.1.9.3 帯状疱疹

背景

1950 年から 2004 年までの米国ミネソタ州オルムステッド郡で実施された集団ベース研究では，帯状疱疹の発現リスクは，対照集団と比較して GCA 患者の方が高くはなく（調整した HR：1.22［95%CI：0.71–2.08］），一般集団と比較した予測率との違いは認められなかった（標準化罹患比［以下「SIR」］：1.35［95%CI：0.83–2.06］）。帯状疱疹の累計発生率は，GCA 患者では GCA 診断後 2 年で 2.5%，10 年で 14.5%，20 年で 26.7%であり，対照集団では，それぞれ 2.0%，12.4%及び 22.2%であった [15]。

2.7.4.2.1.9.3.1 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドでは，帯状疱疹の EAER は，プラセボ群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で同様であり，それらと比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が高かった（表 2.7.4-13）。ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 2 件の眼帯状疱疹が報告され，いずれも重篤及び高度であり，そのうちの 1 件は治験薬の投与中止に至った（M16-852 52w CSR Table 14.3　2.23.4.4）。この他に重篤又は高度の帯状疱疹は認められず，3 例が帯状疱疹により治験薬の投与中止に至った。帯状疱疹の大部分は，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された。発現した領域が報告されている被験者では，帯状疱疹の大部分は単一の皮膚分節での発現であった（M16-852 52w CSR Table 14.3　2.7.2.1）。4 例で 2 つ又は 3 つの皮膚分節に発現し，1 例で眼部での発現が認められ，中枢神経系，肝臓又は肺での発現は認められなかった。帯状疱疹の既往歴がある被験者のうち，ウパダシチニブを投与した被験者では帯状疱疹は認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3　2.7.3.1）。帯状疱疹の予防接種を受けた被験者のうち，3 例で帯状疱疹が報告された（M16-852 52w CSR Table 14.3　2.7.4.1）。

第 1 ピリオドの帯状疱疹（発現割合）を表 2.7.4.7-11 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，帯状疱疹の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 21.7 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 23.0 件/100 人年であり，プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-15）。

日本人部分集団の第 1 ピリオドの帯状疱疹（発現割合）を表 2.7.4.7-12 に示す。

発現した帯状疱疹は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で帯状疱疹及びヘルペス後神経痛（各 10.0%［1/10 例］），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で帯状疱疹（20.0%［1/5 例］）であった。

2.7.4.2.1.9.3.2 長期安全性データ

全体集団

長期安全性データでは，帯状疱疹の EAER はプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が高かった（表 2.7.4-17）。全体として，帯状疱疹が発現した皮膚分節は，第 1 ピリオドでの報告と同様であった（M16-852 52w CSR Table 14.3 2.7.2.2）。

帯状疱疹の詳細（叙述）は，M16-852 52w CSR Section 14.3 3 に示した。

長期安全性データの帯状疱疹（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4.7-13 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，帯状疱疹の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 24.1 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 17.7 件/100 人年であり，プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-19）。

2.7.4.2.1.9.3.3 結論

帯状疱疹の大部分は軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止を必要としなかった。帯状疱疹の大部分は単一の皮膚分節での発現であり，中枢神経系，肝臓又は肺での発現は認められなかった。

2.7.4.2.1.9.4 活動性結核

背景

2022 年には推定 1060 万人（範囲：990–1140 万人）が活動性結核に罹患している [16]。GCA 患者での活動性結核の発生率に関するリアルワールドデータは限られている。1998 年から 2017 年までに中国で実施された単一施設研究では，GCA 患者の合計 5.5%が活動性結核を発現した可能性が高かった [17]。1991 から 2009 年までにフランスの全大学病院で実施された研究では，GCA 患者の合計 0.8%が結核を発現した [10]。

第 1 ピリオド及び長期安全性データ

GCA を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラムでは，活動性結核は認められなかった（表 2.7.4-13，表 2.7.4-17）。

結論

M16-852 試験で，活動性結核は認められなかった。

2.7.4.2.1.9.5 悪性腫瘍

背景

GCA 患者集団と対照集団の悪性腫瘍のリスクを比較したエビデンスは様々である。1972 年から 2012 年までのノルウェー西部で実施された研究では，対照集団では期間中央値 5 年で 15.8%にがんが発現し，生検により確定診断された GCA 患者では期間中央値 3 年で 14.9%にがんが発現し，HR は 1.11（95%CI：0.83–1.49）であった [18]。1997 年から 2013 年までのスウェーデンで実施された集団ベースの研究では，生検により確定診断された GCA 患者の 13%が GCA 診断後にがんを発現し，スウェーデンの一般集団に基づく予測率との違いは認められず，SIR は 0.98（95%CI：0.81–1.17）であった。しかし，骨髄性白血病のリスクは上昇し（SIR：2.31［95%CI：1.06–4.39］），一方で，乳癌及び上部消化管癌のリスクは低下した [19]。2002 年から 2017 年までのイスラエルで実施された GCA 患者及び対照集団の請求ベースの分析では，追跡期間中央値 7 年で対照集団の合計 8.4%が固形がん及び 1.0%が血液がんを発現し，GCA 患者の合計 9.1%が固形がん及び 2.0%が血液がんを発現した。固形がん及び血液がんのリスクは，対照集団と比較して GCA 患者の方が高く，HR はそれぞれ 1.13（95%CI：1.03–1.64）及び 1.62（95%CI：1.16–2.25）であった [20]。

2.7.4.2.1.9.5.1 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドでは，非黒色腫皮膚癌（以下「NMSC」）を除く悪性腫瘍は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群のみで認められ，EAIR は同様であった（表 2.7.4-14）。NMSC を除く悪性腫瘍は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で悪性黒子，ファーター膨大部の悪性新生物，肺扁平上皮癌及び舌の悪性新生物、病期不明が各 1 例，プラセボ群で前立腺癌及び遠隔転移を伴う扁桃癌が各 1 例報告された（M16-852 52w CSR Table 14.3　2.10.1）。NMSC を除く悪性腫瘍は，いずれも治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連なしと判断され，悪性黒子を除き，治験薬の投与中止に至った（M16-852 52w CSR Table 14.3　2.23.4.7）。リンパ腫は報告されなかった。NMSC を除く悪性腫瘍が認められた 6 例は，年齢の範囲が 70–74 歳で，プラセボ群の 1 例（前立腺癌）を除き，全例が過去又は現喫煙者であった。

NMSC の EAIR は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群とプラセボ群で同様であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった（表 2.7.4-14）。報告された NMSC は，扁平上皮癌（ウパダシチニブ 15 mg QD 群 3 例，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群 1 例）及び基底細胞癌（ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群で各 2 例）であった（M16-852 52w CSR Table 14.3　2.9.1）。NMSC の大部分は，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連なしと判断され，いずれも治験薬の投与中止に至らなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3　2.23.4.6）。NMSC が認められた 8 例は，年齢の範囲が 71–80 歳で，全例が白人であった。

第 1 ピリオドの悪性腫瘍（発現割合）を表 2.7.4.7-14 に，NMSC（発現割合）を表 2.7.4.7-15 に，NMSC を除く悪性腫瘍（発現割合）を表 2.7.4.7-16 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，悪性腫瘍は認められなかった（表 2.7.4-15）。

2.7.4.2.1.9.5.2 長期安全性データ

全体集団

長期安全性データでは，NMSC を除く悪性腫瘍は，ウパダシチニブ群のみで報告され，EAIR は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が高かった（表 2.7.4-18）。NMSC を除く悪性腫瘍は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で悪性黒子（第 1 ピリオドで記載した事象と同じ）及び前立腺癌が各 1 例，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で肺腺癌及び甲状腺乳頭癌が各 1 例報告された（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.10.2）。治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された NMSC を除く悪性腫瘍は認められなかった。悪性黒子（第 1 ピリオドで記載したとおり）及び肺腺癌を除き，NMSC を除く悪性腫瘍は，いずれも治験薬の投与中止に至った（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.23.4.7）。第 1 ピリオドで記載した以外に，新たに NMSC を除く悪性腫瘍が認められた 3 例は，年齢の範囲が 71–75 歳であり，肺腺癌及び前立腺癌が認められた 2 例の被験者は，過去喫煙者であったというリスク因子を有していた。

NMSC は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群のみで報告され，EAIR は同様であった（表 2.7.4-18）。報告された NMSC は，皮膚有棘細胞癌（ウパダシチニブ 15 mg QD 群 5 件）及び基底細胞癌（プラセボ群 2 件，ウパダシチニブ 15 mg QD 群 1 件）であった（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.9.2）。NMSC の大部分は治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連なしと判断され，治験薬の投与中止に至った NMSC は認められなかった。NMSC が報告された被験者は 65 歳以上であった（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.23.4.6）。

悪性腫瘍の詳細（叙述）は，M16-852 52w CSR Section 14.3__3 に示した。

長期安全性データの悪性腫瘍（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4.7-17 に，NMSC（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4.7-18 に，NMSC を除く悪性腫瘍（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4.7-19 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，悪性腫瘍は認められなかった（表 2.7.4-19）。

2.7.4.2.1.9.5.3 結論

GCA を対象とした M16-852 試験では，事象の大部分は治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連なしと判断された。報告された悪性腫瘍の種類は，ウパダシチニブの他の適応症で認められるものと比較して特異的なものではなかった。リンパ腫は報告されなかった。悪性腫瘍が認められた被験者は，いずれも 65 歳以上であり，大部分は 70 歳超で，報告されたそれぞれの悪性腫瘍のリスク因子を有していた（過去の喫煙者 / 現喫煙者 / 白人）。

2.7.4.2.1.9.6 薬剤に関連する肝障害

背景

GCA 患者での薬剤に関連する肝障害のリスクに関する情報は，限られている。2001 年から 2015 年までの米国 Marketscan 請求データ分析では，重篤な肝関連イベントの 100 人年あたりの発生率は 0.13 であった[14]。

2.7.4.2.1.9.6.1 第 1 ピリオド

全体集団

投与 52 週時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）のベースラインからの平均増加量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群の方が大きかった（CSS figures Figure 2.5 1.1）。全体として，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）の平均値は，52 週間のウパダシチニブ投与を通しておおむね減少した。

薬剤に関連する肝障害の EAER は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方がわずかに高く，いずれもウパダシチニブ 7.5 mg QD 群よりも高かった（表 2.7.4-13）。プラセボ群の 2 件（急性肝炎及び γ グルタミルトランスフェラーゼ増加）は，重篤及び高度であり，急性肝炎は治験薬の投与中止に至った。この他に，重篤な薬剤に関連する肝障害は認められず，高度な薬剤に関連する肝障害が 1 件（ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の脂肪肝），治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害が 2 件（ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群のトランスアミナーゼ上昇及びプラセボ群の薬物性肝障害）認められた（M16-852 52w CSR Table 14.3 2.23.4.14）。全体として，薬剤に関連する肝障害の大部分は治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連なしと判断された。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は軽度又は中等度であった。中等度の治験薬の投与中止に至ったトランスアミナーゼ上昇が 1 件認められた。

ALT が基準値上限（以下「ULN」）の 3 倍超又は AST が ULN の 3 倍超，ALT が ULN の 5 倍超又は AST が ULN の 5 倍超，及び ALT が ULN の 10 倍超又は AST が ULN の 10 倍超であった被験者の割合は，ウパダシチニブ群と比較してプラセボ群の方が高かった（表 2.7.4.7-20）。ALT が ULN の 20 倍超又は AST が ULN の 20 倍超であった被験者は認められなかった。

第 1 ピリオド（SS1）で，2 例の被験者（ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群で各 1 例）が Hy's law の生化学検査値基準に該当した（図 2.7.4.7-1）。メディカルレビューの結果，いずれも別の病因（ウパダシチニブ 15 mg QD 群のファーター膨大部の悪性新生物，プラセボ群の急性肝炎及び死亡に至った急性膵炎）があったため，Hy's law とは確定されなかった。詳細は M16-852 52w CSR Section 12.3.2.3.3 に示した。

第 1 ピリオドの薬剤に関連する肝障害（発現割合）を表 2.7.4.7-21 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，薬剤に関連する肝障害の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 21.7 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-15）。

日本人部分集団の第 1 ピリオドの薬剤に関連する肝障害（発現割合）を表 2.7.4.7-22 に示す。

ウパダシチニブ 15 mg QD 群で認められた薬剤に関連する肝障害は，肝機能異常及び肝機能検査異常であった。

2.7.4.2.1.9.6.2 長期安全性データ

全体集団

ウパダシチニブの同じ用量での継続投与により，AST の平均値はベースラインから増加し，ALT の平均値はベースラインから減少した（CSS figures Figure 2.5　2.1）。薬剤に関連する肝障害の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群とプラセボ群で同様であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較して高かった（表 2.7.4-17）。第 1 ピリオドで記載した以外に，新たに発現した重篤，高度又は治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害は認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3　2.23.4.14）。頻度は少ないものの，AST / ALT が ULN の 3 倍超及び 5 倍超はウパダシチニブ群でのみ認められ，その大部分はウパダシチニブ 15 mg QD 群であった（M16-852 52w CSR Table 14.3　4.5.1.2）。

Hy's law の生化学検査値基準に該当する薬剤に関連する肝障害は認められなかった。

薬剤に関連する肝障害の詳細（叙述）は，M16-852 52w CSR Section 14.3　3 に示した。

長期安全性データの薬剤に関連する肝障害（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4.7-23 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，薬剤に関連する肝障害の EAER は，プラセボ群で 23.0 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群では認められなかった（表 2.7.4-19）。

2.7.4.2.1.9.6.3 結論

第 1 ピリオド（SS1）では，2 例の被験者（ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群で各 1 例）が Hy's law の生化学検査値基準に該当した。メディカルレビューの結果，いずれも別の病因（ウパダシチニブ 15 mg QD 群のファーター膨大部の悪性新生物，プラセボ群の急性肝炎及び死亡に至った急性膵炎）があったため，Hy's law とは確定されなかった。薬剤に関連する肝障害の半数未満が肝臓の血液生化学検査値の上昇であり，これらは主に軽度又は中等度であった。

2.7.4.2.1.9.7 消化管穿孔

背景

GCA 患者での消化管穿孔のリスクに関する情報は，限られている。2001 年から 2015 年までの米国 Marketscan 請求データ分析では，消化管穿孔の 100 人年あたりの発生率は 0.55 であった[14]。

第 1 ピリオド及び長期安全性データ

GCA を対象とした M16-852 試験では，消化管穿孔は認められなかった（表 2.7.4-13，表 2.7.4-17）。

結論

GCA を対象とした M16-852 試験では，消化管穿孔は認められなかった。

2.7.4.2.1.9.8 貧血

本項では，有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」）（version 4.03）Grade 3 の基準（臨床的に重要な可能性がある［以下「PCI」］）に該当するヘモグロビンの変化及び投与群別のヘモグロビンの平均変化量について要約する。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（全 CTCAE Grade）について記載する。

2.7.4.2.1.9.8.1 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドでは，ヘモグロビンの最小二乗平均値は，ベースラインから投与 52 週時までおおむね経時的に減少し，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で最も多く減少した（CSS figures Figure 2.5 1.1）。貧血の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で最も高く，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群とプラセボ群で同様であった（表 2.7.4-13）。重篤な貧血及び治験薬の投与中止に至った貧血は各 1 件，高度の貧血は 2 件であり，稀であった（M16-852 52w CSR Table 14.3

2.23.4.10）。貧血の大部分の重症度は軽度であり，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連なしと判断された。Grade 3 のヘモグロビン減少がプラセボ群及びウパダシチニブ 15 mg QD 群で各 1 件，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 2 件認められた（M16-852 52w CSR Table 14.3__4.4.1.1）。

第 1 ピリオドの貧血（発現割合）を表 2.7.4.7-24 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，貧血の EAER は，プラセボ群で 19.4 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群では認められなかった（表 2.7.4-15）。

2.7.4.2.1.9.8.2 長期安全性データ

全体集団

ウパダシチニブの同じ用量での継続投与により，ヘモグロビンの最小二乗平均値は投与 60 週時までおおむねベースラインから減少し，その後は安定した（CSS figures Figure 2.5 2.1）。長期安全性データでは，第 1 ピリオドと同様の傾向が認められ，貧血の EAER はウパダシチニブ 15 mg QD 群で最も高く，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群とプラセボ群で同様であった（表 2.7.4-17）。Grade 3 のヘモグロビン減少が各投与群で各 1 例認められた（M16-852 52w CSR Table 14.3__4.4.1.2）。

貧血の詳細（叙述）は，M16-852 52w CSR Section 14.3__3 に示した。

長期安全性データの貧血（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4.7-25 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，貧血は認められなかった（表 2.7.4-19）。

2.7.4.2.1.9.8.3 結論

貧血の発現頻度はウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が高かったものの，その多くは非重篤で軽度であった。また，Grade 3 のヘモグロビン減少の頻度は高くなかった。

2.7.4.2.1.9.9 好中球減少症

本項では，CTCAE（version 4.03）Grade 3–4 の基準（PCI）に該当する好中球数の変化及び投与群別の好中球数の平均変化量について要約する。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（全 CTCAE Grade）について記載する。

2.7.4.2.1.9.9.1 第 1 ピリオド

全体集団

投与 16 週時までに好中球数の平均値のベースラインからの減少がウパダシチニブ群で認められ，用量と関連があると考えられた（CSS figures Figure 2.5 1.1）。この平均値の減少後は，平均値は投与 52 週時まで安定していた。用量依存性は投与 52 週時まで示されなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3 4.2.1.1）。好中球減少症はウパダシチニブ群で報告されなかった。好中球減少症はプラセボ群で 1 件報告され（表 2.7.4-13），非重篤及び高度であり，治験薬の投与中止に至らなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3 2.23.4.11）。一過性の Grade 3 の好中球数減少の検査値異常がウパダシチニブ 15 mg QD 群で 1 件認められ（M16-852 52w CSR Table 14.3 4.4.1.1），治験薬の投与中止に至らず，感染症の合併症は報告されなかった。Grade 4 の好中球数減少の検査値異常は，いずれのウパダシチニブ群でも認められなかった。

第 1 ピリオドの好中球減少症（発現割合）を表 2.7.4.7-26 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，好中球減少症は認められなかった（表 2.7.4-15）。

2.7.4.2.1.9.9.2 長期安全性データ

全体集団

好中球減少症は認められなかった（表 2.7.4-17）。好中球数の平均値の減少は，長期安全性データでは安定していた（CSS figures Figure 2.5 2.1）。Grade 3 の好中球数減少の検査値異常がウパダシチニブ 15 mg QD 群で 1 件認められ，Grade 4 の好中球数減少の検査値異常は，いずれのウパダシチニブ群でも認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3 4.4.1.2）。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，好中球減少症は認められなかった（表 2.7.4-19）。

2.7.4.2.1.9.9.3 結論

好中球数の平均値は，最初は用量依存的に減少したが，その後は経時的に安定した。Grade 3 の好中球数減少の検査値異常は稀であり，Grade 4 の好中球数減少の検査値異常及び好中球減少症はいずれのウパダシチニブ群でも認められなかった。好中球数の平均値のベースラインからの減少は，ウパダシチニブの他の適応症で認められたものとおおむね一致していた。感染症と関連する検査値異常は認められなかった。

2.7.4.2.1.9.10 リンパ球減少症

本項では，CTCAE（version 4.03）Grade 3–4 の基準（PCI）に該当するリンパ球数の変化及び投与群別のリンパ球数の平均変化量について要約する。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（全 CTCAE Grade）について記載する。

2.7.4.2.1.9.10.1 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドでは，ウパダシチニブ投与開始後の最初の 8 週間以内にリンパ球数の平均値の増加が認められ，用量と関連はないと考えられた（CSS figures Figure 2.5 1.1）。この平均値の増加後は，平均値は減少し，投与 52 週時のベースラインからの変化量の平均値は用量依存性が小さかった（M16-852 52w CSR Table 14.3 4.2.1.1）。リンパ球減少症はウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群でのみ報告された（表 2.7.4-13）。リンパ球減少症は，いずれも非重篤で，軽度又は中等度であり，その大部分は治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された。リンパ球減少症は，いずれも治験薬の投与を中止することなく回復した（M16-852 52w CSR Table 14.3 2.23.3）。Grade 3 のリンパ球数減少の検査値異常は，3 つの投与群すべてで低頻度であった。Grade 4 のリンパ球数減少の検査値異常は認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3 4.4.1.1）。

第 1 ピリオドのリンパ球減少症（発現割合）を表 2.7.4.7-27 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，リンパ球減少症の EAER は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 23.0 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-15）。

日本人部分集団の第 1 ピリオドのリンパ球減少症（発現割合）を表 2.7.4.7-28 に示す。

ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で認められたリンパ球減少症は，リンパ球数減少であった。

2.7.4.2.1.9.10.2 長期安全性データ

全体集団

リンパ球減少症は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-17）。リンパ球減少症はウパダシチニブ 15 mg QD 群で 1 件認められた。このリンパ球減少症は非重篤で，高度であり，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断され，治験薬の投与を中止することなく回復した（M16-852 52w CSR Table 14.3 2.23.4.12）。長期安全性データでは，リンパ球数の平均値の減少は，用量依存的に持続した（CSS figures Figure 2.5 2.1）。Grade 3 のリンパ球数減少の検査値異常はウパダシチニブ 15 mg

QD 群で 2 件認められ，Grade 4 のリンパ球数減少の検査値異常は，いずれのウパダシチニブ群でも認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__4.4.1.2）。

長期安全性データのリンパ球減少症（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4.7-29 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，リンパ球減少症は認められなかった（表 2.7.4-19）。

2.7.4.2.1.9.10.3 結論

ウパダシチニブの投与により，リンパ球数の平均値は，最初はわずかに増加し，その後投与期間を通して用量依存的に減少した。リンパ球数の傾向は，ウパダシチニブの他の適応症で認められたものと一致していた。

2.7.4.2.1.9.11 クレアチンホスホキナーゼ増加

本項では投与群別のクレアチンホスホキナーゼの平均変化量について要約する。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について記載する。

2.7.4.2.1.9.11.1 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドでは，投与 52 週時まで，ウパダシチニブ投与によりクレアチンホスホキナーゼの最小二乗平均値の用量依存的な増加が認められた（CSS figures Figure 2.5__1.1）。クレアチンホスホキナーゼ増加はウパダシチニブ 15 mg QD 群でのみ報告された（表 2.7.4-13）。クレアチンホスホキナーゼ増加は，いずれも非重篤であり，大部分は軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。クレアチンホスホキナーゼ増加の大部分は，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.23.4.15）。横紋筋融解症は報告されなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__1.4.1.1）。

第 1 ピリオドのクレアチンホスホキナーゼ増加（発現割合）を表 2.7.4.7-30 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，クレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった（表 2.7.4-15）。

91

2.7.4.2.1.9.11.2 長期安全性データ

全体集団

長期安全性データでは，第 1 ピリオドと同様の傾向が認められた。ウパダシチニブの継続投与により，投与 104 週時までクレアチンキナーゼの最小二乗平均値は用量依存的に増加した（CSS figures Figure 2.5 2.1）。クレアチンホスホキナーゼ増加はウパダシチニブ 15 mg QD 群でのみ報告された（表 2.7.4-17）。横紋筋融解症は認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3 1.4.3.1）。

長期安全性データのクレアチンホスホキナーゼ増加（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4.7-31 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，クレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった（表 2.7.4-19）。

2.7.4.2.1.9.11.3 結論

クレアチンホスホキナーゼ増加の多くは無症候性で，軽度から中等度であり，治験薬を休薬し，又は休薬せずに回復した。横紋筋融解症は認められなかった。クレアチンホスホキナーゼ増加は，ヤヌスキナーゼ阻害薬のクラスエフェクトであり，重篤な臨床転帰と関連しなかった。

2.7.4.2.1.9.12 腎機能障害

本項では，CTCAE（version 4.03）Grade 3–4 の基準に該当するクレアチニンの変化及び投与群別のクレアチニンの平均変化量について要約する。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ニン増加（全 CTCAE Grade）について記載する。

2.7.4.2.1.9.12.1 第 1 ピリオド

全体集団

第 1 ピリオドでは，ウパダシチニブ投与により，クレアチニンはおおむねわずかに増加した（CSS figures Figure 2.5 1.1）。ベースラインから投与 8 週時までの平均値のわずかな増加がウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で認められ，これはプラセボ群と同様であった。腎機能障害はウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群でのみ報告された（表 2.7.4-13）。発現した事象は，急性腎障害（プラセボ群 3 例，ウパダシチニブ 15 mg QD 群 2 例），腎不全及び腎機能障害（ウパダシチニブ 15 mg QD 群で各 1 例）であった。プラセボ群で認められた 1 件の急性腎障害は，重篤及び高度であった。これ以外の腎機能障害の大部分は軽度であった。なお，この他に重篤な腎機能障害は認められなかった。治験薬の投与中止に至

った腎機能障害は認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.23.4.13）。腎機能障害の多くは治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連なしと判断された。Grade 3 のクレアチニン増加はウパダシチニブ群で認められず，Grade 4 のクレアチニン増加はいずれの投与群でも認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__4.4.2.1）。

第 1 ピリオドのクレアチンホスホキナーゼ増加（発現割合）を表 2.7.4.7-32 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，腎機能障害は認められなかった（表 2.7.4-15）。

2.7.4.2.1.9.12.2 長期安全性データ

全体集団

長期安全性データでは，ウパダシチニブの継続投与により，血清クレアチニンの平均値はウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群でわずかに増加し，これはプラセボ群と同様であった（CSS figures Figure 2.5__2.1）。投与 104 週時では，クレアチニンのベースラインからの増加量の平均値は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で小さいまま推移した。長期安全性データでは，腎機能障害はウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で認められなかった。1 件の腎機能障害（急性腎障害）がプラセボ群で報告された。Grade 3 又は 4 のクレアチニン増加の検査値異常はウパダシチニブ群及びプラセボ群で認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__4.4.2.2）。

長期安全性データのクレアチンホスホキナーゼ増加（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4.7-33 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，腎機能障害は認められなかった（表 2.7.4-19）。

2.7.4.2.1.9.12.3 結論

ウパダシチニブ投与により，血清クレアチニンの平均値の小さな増加が認められたが，臨床的に意味があると考えられなかった。Grade 4 のクレアチニン増加の検査値異常はウパダシチニブ群及びプラセボ群で認められなかった。

2.7.4.2.1.9.13 主要心血管事象及びその他の心血管事象

背景

心血管疾患の発現リスク並びに主要心血管事象（以下「MACE」）及びその他の心血管事象の発現リスクは，一般集団と比較して GCA 患者の方が高い。カナダのオンタリオ州で実施された

集団ベース研究では，心血管疾患の 100 人年あたりの新規発生率は，GCA 又は変形性関節症を有しない患者では 0.53，66 歳以上の GCA 患者では 1.21 であり，HR は 2.1（95%CI：1.5–3.0）であった。脳卒中の 100 人年あたりの発生率は，対照集団では 0.09，GCA 患者では 0.19 であり，HR は 2.1（95%CI：0.9–4.6）であった [21]。また，1998 年から 2010 年までのスウェーデン南部で実施された集団ベース研究では，心血管発作のリスクは，対照集団と比較して GCA 患者の方が高く，RR は 1.40（95%CI：1.12–1.74）であった [4]。

2.7.4.2.1.9.13.1　第 1 ピリオド

全体集団

MACE はウパダシチニブ群で報告されなかった。プラセボ群で 2 件の MACE（脳卒中及び心筋虚血）が報告された（表 2.7.4-13）。脳卒中は重篤及び中等度であり，治験薬の投与中止に至った（M16-852 52w CSR Table 14.3　2.23.3）。心筋虚血は重篤及び高度であり，治験薬の投与中止に至らなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3　2.23.4.16）。いずれの被験者も心血管リスク因子をひとつ以上有していた。

その他の心血管事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.7-34）。その他の心血管事象の大部分は，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連なしと判断された（M16-852 52w CSR Table 14.3　2.23.4.16）。

第 1 ピリオドの MACE 及びその他の心血管事象（発現割合）を表 2.7.4.7-34 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，MACE 及びその他の心血管事象は認められなかった（表 2.7.4-15，M16-852 52w JA Table 14.3　2.19.1_J）。

2.7.4.2.1.9.13.2　長期安全性データ

全体集団

MACE は報告されなかった（表 2.7.4-17）。

その他の心血管事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.7-35）。

長期安全性データのその他の心血管事象（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4.7-35 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，MACE は認められなかった（表 2.7.4-19）。

2.7.4.2.1.9.13.3 結論

第 1 ピリオド及び長期安全性データでは，ウパダシチニブを投与した被験者に MACE は認められなかった。

GCA を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラムでは，その他の心血管事象の EAER は低かった。その他の心血管事象の大部分は，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連なしと判断された。

2.7.4.2.1.9.14 血栓性事象及び塞栓性事象

背景

VTE のリスクは，対照集団と比較して GCA 患者の方が高い。1998 年から 2010 年までのスウェーデン南部で実施された集団ベース研究では，VTE の 100 人年あたりの発生率は，対照集団では 0.45，生検により確定診断された GCA 患者では 1.05 であり，IRR は 2.36（95%CI：1.61–3.40）であった[4]。

公開されている文献のデータが限られているため，申請者は，米国を拠点とする大手の全米規模のマネジドケア会社の医療保険請求データベースを使用して，内部の二次データ分析を実施した。2014 年から 2023 年までの 50 歳以上の個人の請求データ分析では，VTE（入院又は外来での診断）の発生率は，年齢，性別及び暦時間を対応させた対照集団と比較して GCA 患者の方が高く，調整した HR は 1.5（95%CI：1.33–1.71）であった（*Internal AbbVie analysis to be presented at EULAR 2024*）。また，50 歳以上の GCA 患者での VTE の発生率は，追跡期間中（GCA の診断及び糖質コルチコイドの開始後）の糖質コルチコイドの 1 日あたりの平均用量が 30 mg 未満の患者と比較して糖質コルチコイドの 1 日あたりの平均用量が 30 mg 以上の患者の方が高く，IRR は 1.32（95%CI：1.10–1.58）であった（*Internal AbbVie analysis*）。GCA 患者の VTE のリスクを更に特徴付けるため，請求データを使用し，M16-852 試験の治験実施計画書の適格基準を適用して，M16-852 試験への組入れ可能な患者集団を模倣した 50 歳以上の GCA 患者のサブコホートを特定した。2022 年から 2023 年までに特定された同時期の試験を模倣した，ベースラインの糖質コルチコイドの 1 日あたりの平均用量が 40 mg 以上で，コホート組入れ時の 1 日あたりの用量が 20 mg 以上であった GCA 患者のコホートでは，VTE の 100 人年あたりの発生率は，3.11（95%CI：1.63–4.60）であった。追跡期間中の糖質コルチコイドの 1 日あたりの平均用量が 30 mg 以上でもあった患者では，VTE の発生率は 4.44（95%CI：1.69–7.19）であった（*Internal AbbVie analysis*）。

更に，VTE のリスクは GCA 診断後 1 年以内に著しく増加し，1 年後以降も高い状態で推移する。British Columbia で実施された集団ベース研究では，対照集団と比較した VTE の IRR は GCA 診断後 1 年以内で 7.03（95%CI：3.78–12.73），2 年で 4.98（95%CI：2.87–8.38），3 年で 4.34（95%CI：2.66–6.90），4 年で 4.09（95%CI：2.56–6.34），5 年で 3.69（95%CI：2.37–5.60）であった[22]。イギリスの研究では，対照集団と比較した VTE の IRR は GCA 診断後 3 ヵ月以内で 10.63（95%CI：6.00–18.83）と最も高く，6 ヵ月以内で 7.74（95%CI：5.21–11.49），12 ヵ月

95

以内で 5.58（95%CI：4.13–7.52），24 ヵ月以内で 4.19（95%CI：3.29–5.34），48 ヵ月以内で 3.19（95%CI：2.60–3.91），96 ヵ月以内で 2.26（95%CI：1.89–2.70）であった[23]。

2.7.4.2.1.9.14.1 第 1 ピリオド

全体集団

VTE はすべての投与群で報告され，EAIR はウパダシチニブ 15 mg QD 群，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群で同様であった（表 2.7.4-14）。ウパダシチニブ 15 mg QD 群の 3 例が DVT 及び PE を併発し，ウパダシチニブ 15 mg QD 群の 1 例が動脈血栓塞栓症と PE を併発した。発現した事象の大部分は重篤及び高度であり，治験薬の投与中止に至り，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.23.4.17）。

VTE が認められた被験者では，年齢の範囲は 62–83 歳であり，被験者の大部分が 75 歳以上で，65 歳未満は少数であった。1 例を除き，すべての被験者が VTE のリスク因子を有していた

更に，動脈血栓塞栓症は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群の 2 例で報告され，末梢動脈塞栓症（PE と併発，上記のとおり）及び大動脈血栓症であった。いずれの被験者も血栓塞栓症のリスク因子を有していた（表 2.7.4.7-36，M16-852 52w CSR Table 14.3__2.23.4.17）。

第 1 ピリオドの血栓性事象及び塞栓性事象（発現割合）を表 2.7.4.7-36 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドでは，血栓性事象及び塞栓性事象は認められなかった（表 2.7.4-15）。

2.7.4.2.1.9.14.2 長期安全性データ

全体集団

VTE はウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群で報告されなかった（表 2.7.4-18）。ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 1 件の VTE（PE）が報告され，被験者は VTE のリスク因子を複数有しており，発現までの期間は 745 日であった。この PE は重篤及び高度であり，治験薬の投与中止に至らなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__2.23.4.17）。この PE は治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された。

動脈血栓塞栓症は認められなかった。

長期安全性データの血栓性事象及び塞栓性事象（EAER［件数/100 人年］）を表 2.7.4.7-37 に示す。

日本人部分集団

日本人部分集団の長期安全性データでは，血栓性事象及び塞栓性事象の EAIR は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 12.1 例/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（表 2.7.4-20）。

2.7.4.2.1.9.14.3 結論

GCA を対象とした M16-852 試験では，VTE はすべての投与群で認められ，EAIR は各投与群で同様であった。事象の大部分は，重篤及び高度であり，治験薬の投与中止に至り，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された。患者集団の年齢が高いこと（平均年齢：71.1 歳），GCA 患者での VTE のリスクが一般集団と比較して高いこと，被験者の大部分（約 70%）が新規発症 GCA であり，新規発症時には VTE のリスクが特に高い可能性があること，組入れ時の CS 用量が多く（被験者の約 48%でベースラインの 1 日あたりの平均用量が 30 mg 超），長期にわたる CS 漸減投与により被験者の VTE のリスクが更に悪化することから，VTE の発現は予測されるものであった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

M16-852 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，M16-852 52w CSR Section 14.3__3 に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価方法の詳細は，SAP（M16-852 52w CSR Appendix 16.1 9.1 Section 10.3）に示した。

2.7.4.3.1 血液学的検査

血液学的検査値異常の有害事象（ヘモグロビン，リンパ球数及び好中球数）を評価し，特に注目すべき有害事象の項（2.7.4.2.1.9 項）に示した。

臨床的に重要な血液学的検査値の傾向はいずれの投与群でも認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__4.1.1.1［SS1］，Table 14.3__4.2.1.1［SS1］，Table 14.3__4.1.1.2［SS LT］，Table 14.3__4.2.1.2［SS LT］）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

血液生化学検査異常の有害事象（ALT，AST，ビリルビン，クレアチニン及び血中クレアチンホスホキナーゼ）を評価し，特に注目すべき有害事象の項（2.7.4.2.1.9 項）に示した。

臨床的に重要な血液生化学検査値の傾向はいずれの投与群でも認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__4.1.2.1，Table 14.3__4.2.2.1）。

全体として，長期安全性データでは，血液生化学検査値の結果は，第 1 ピリオドの結果とおおむね同様であった（M16-852 52w CSR Table 14.3__4.1.2.2，Table 14.3__4.2.2.2）。

2.7.4.3.2.1 脂質への影響

2.7.4.3.2.1.1 第 1 ピリオド

他の疾患を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラムでの結果と同様に，GCA 被験者では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群の方が，脂質パラメータ（総コレステロール，高比重リポ蛋白コレステロール［以下「HDL-C」］及び低比重リポ蛋白コレステロール［以下「LDL-C」］）が増加した（CSS figures Figure 2.5　1.1）。総脂質は増加したが，総コレステロール/HDL-C 比及び LDL-C/HDL-C 比で評価した動脈硬化指数では，重大な増加は認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__4.3.5.1）。平均変化量はおおむね小さく，解析対象集団で発生した自然変動と考えられた。

検査値の PCI は，CTCAE Grade 3 又は 4 の検査値異常と定義した。ウパダシチニブ投与では，Grade 3 のコレステロールはほとんど認められず，中性脂肪増加は認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__4.4.2.1）。

第 1 ピリオドでは，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の 1 例で，ベースラインで Grade 2 であったコレステロール値がベースライン後に Grade 3 へと悪化し，ウパダシチニブ 15 mg QD 群の 2 例で，ベースラインで Grade 0 であったコレステロール値がベースライン後に Grade 3 へと悪化した。この他に，コレステロール又は中性脂肪のベースライン後の Grade 3 以上への悪化は，いずれの投与群でも報告されなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__4.3.2.1）。

2.7.4.3.2.1.2 長期安全性データ

全体として，長期安全性データでは，脂質パラメータの変化の解析結果は，第 1 ピリオドの結果とおおむね同様であった（CSS figures Figure 2.5　2.1，M16-852 52w CSR Table 14.3__4.3.2.2，Table 14.3__4.3.5.2）。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温及び体重）の変化を要約した。バイタルサインの PCI の基準に該当した被験者の頻度表及び一覧を，第 1 ピリオド及び長期安全性データの投与群別に示した。欠測値の補完は行わなかった。

2.7.4.4.1 第 1 ピリオド

ベースラインから第 1 ピリオド終了時（投与 52 週時）までのバイタルサインの平均変化量は小さく，臨床的に意味があると考えられなかった。PCI の基準は，SAP（M16-852 52w CSR Appendix 16.1 9.1）に示した。発現割合が高かったバイタルサインの PCI（いずれかの投与群で 10%超）は，体重増加（ベースラインから 7%超増加）並びに収縮期血圧（160 mmHg 以上及びベースラインから 20 mmHg 以上増加）であった。高血圧の PT は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が頻度が高かった。高血圧は，いずれも非重篤で，治験薬の投与中止に至らなかった。また，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で非重篤な高血圧クリーゼが 1 件認められ，治験薬の投与中止に至らなかった。GCA を対象とした M16-852 試験でのこれらの結果は，GCA 患者が代表的な心血管リスク因子，特に高血圧及び長期の CS 使用を高頻度で有していることを考慮すると，予測できないことではない。背景としての高血圧の発生率は，一般集団と比較して GCA 患者の方が高い（14.1 件/100 人年）[4]。更に，高血圧及び体重増加は CS による治療の一般的な長期副作用である。

2.7.4.4.2 長期安全性データ

全体として，長期安全性データでは，バイタルサインの結果は，第 1 ピリオドの結果と同様であった。

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

M16-852 試験の被験者の大部分は，65 歳以上である。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群の 65 歳以上及び 65 歳未満の被験者で同様であった。更に，65 歳以上の被験者では，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が低かった。しかし，65 歳未満の被験者では，これらの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群の方が低かった。特に注目すべき有害事象では，重篤な感染症，悪性腫瘍，貧血，薬剤に関連する肝障害及び VTE の発現割合は，すべての投与群で 65 歳未満と比較して 65 歳以上の被験者の方が高かった。しかし，帯状疱疹の発現割合は，65 歳以上と比較して 65 歳未満の被験者の方が高かった。他の部分集団解析（性別，人種，喫煙歴，体容量指数及び地域）では，ウパダシチニブ投与による臨床的に重要な有害事象リスクの増加は認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3 1.1.1.2 to Table 14.3__1.1.1.8, Table 14.3 1.2.1.2 to Table 14.3__1.2.1.8）。

99

2.7.4.5.2 外因性要因

ベースライン時の CS 用量が 30 mg 以下であった被験者の割合は，全ウパダシチニブ群とプラセボ群で同様であった（M16-852 52w CSR Table 14.1__5.1）。ベースライン時の CS 用量が 30 mg 超であった被験者と比較して，ベースライン時の CS 用量が 30 mg 以下であった被験者に臨床的に意味のある差は認められなかった（M16-852 52w CSR Table 14.3__1.1.1.9，Table 14.3__1.2.1.9）。IL-6 阻害薬の使用歴がある被験者数は少なかったため，結論づけることはできない（M16-852 52w CSR Table 14.3 1.1.1.10，Table 14.3 1.2.1.10）。

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との薬物相互作用の可能性を評価し，2.7.2 項に要約した。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

M16-852 試験では，データカットオフまでに妊娠に関する報告はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与に関する新たな情報はない。データカットオフまでに過量投与の報告はされなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

ウパダシチニブによる治療が薬物乱用を生じさせる根拠及び予測はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

治験薬の投与を中止した後，適切な追跡調査が実施されなかった場合に，GCA の症状のコントロールが低下する可能性があることを除き，ウパダシチニブの使用での離脱症状の影響は予測されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

ウパダシチニブは，2019 年 8 月 16 日（国際誕生日）に米国で関節リウマチに対する治療薬として初めて承認された。20■ 年 ■ 月 ■ 日時点で，推定累積市販後曝露数は 564155 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，すべての市販後報告，すべての情報源（文献を含む）からの重篤及び非重篤な事象の報告，並びに臨床試験で発現した重篤な有害事象の週 1 回の評価，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。

ウパダシチニブの安全性は，20■ 年 ■ 月 ■ 日から 20■ 年 ■ 月 ■ 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，215870 件の報告情報を得た。このうち，非重篤な事象は 88%であり，92%は非自発的な報告からの情報であった。最も発現割合が高かった MedDRA の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」であり，その中で発現割合が高かった事象は，疼痛，薬効欠如及び疲労であった。すべての報告の中で発現割合が高かった事象は，疼痛（3.8%），関節痛（3.3%）及び薬効欠如（2.8%）であった。最も多く有害事象が報告された適応症は関節リウマチ（55.7%），不明（12.5%），アトピー性皮膚炎（9.5%），潰瘍性大腸炎（6.6%），乾癬性関節症（5.5%），クローン病（2.7%），強直性脊椎炎（2.5%）及び乾癬（2.1%）であり，その他の適応症での報告は有害事象の 1%未満であった。

最も発現割合が高かった重篤な有害事象は外科手術及び入院であり，すべての重篤な有害事象の 3%及びすべての報告の 0.5%未満であった。その他の重篤な有害事象は，検索で得られたすべての報告の 0.2%未満であった。概して，報告された重篤な有害事象の種類及びパターンはウパダシチニブの臨床試験で認められたものと同様であった。

市販後に報告された事象の多くは，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ウパダシチニブの適応症を有する患者集団でよく見られるものであった。市販後報告を評価した結果，ウパダシチニブの新たな安全性リスクは特定されなかった。

参考文献

1. Broder MS, Sarsour K, Chang E, et al. Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(2):246-52.
2. Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, et al. Incidence of outcomes potentially associated with corticosteroid therapy in patients with giant cell arteritis. Semin Arthritis Rheum. 2017;46(5):650-6.
3. Paskins Z, Whittle R, Sultan AA, et al. Risk of fracture among patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a population-based study. BMC Med. 2018;16(1):4.
4. Mohammad AJ, Englund M, Turesson C, et al. Rate of Comorbidities in Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. J Rheumatol. 2017;44(1):84-90.
5. van Leeuwen R, Haarman AEG, van de Put MAJ, et al. Association of Rhegmatogenous Retinal Detachment Incidence With Myopia Prevalence in the Netherlands. JAMA Ophthalmol. 2021;139(1):85-92.
6. Sevillano C, Viso E, Moreira-Martínez S, et al. Incidence and epidemiological characteristics of rhegmatogenous retinal detachment in Northwestern Spain. Eye (Lond). 2022;36(1):239-42.
7. Mitry D, Chalmers J, Anderson K, et al. Temporal trends in retinal detachment incidence in Scotland between 1987 and 2006. Br J Ophthalmol. 2011;95(3):365-9.
8. Héron E, Sedira N, Dahia O, et al. Ocular Complications of Giant Cell Arteritis: An Acute Therapeutic Emergency. J Clin Med. 2022;11(7):1997.
9. Hayreh SS. Giant cell arteritis: Its ophthalmic manifestations. Indian J Ophthalmol. 2021;69(2):227-35.
10. Schmidt J, Smail A, Roche B, et al. Incidence of Severe Infections and Infection-Related Mortality During the Course of Giant Cell Arteritis: A Multicenter, Prospective, Double-Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2016;68(6):1477-82.
11. Durand M, Thomas SL. Incidence of infections in patients with giant cell arteritis: a cohort study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(4):581-8.
12. Udayakumar PD, Chandran AK, Crowson CS, et al. Hospitalized infections in giant cell arteritis: a population-based retrospective cohort study. J Rheumatol. 2014;41(12):2447-51.
13. Singh JA, Cleveland JD. Serious infections in people with polymyalgia rheumatica (PMR) or giant cell arteritis (GCA): a time-trend national US study. Clin Rheumatol. 2020;39(11):3427-38.

14. Gale S, Trinh H, Tuckwell K, et al. Adverse Events in Giant Cell Arteritis and Rheumatoid Arthritis Patient Populations: Analyses of Tocilizumab Clinical Trials and Claims Data. Rheumatol Ther. 2019;6(1):77-88.
15. Schäfer VS, Kermani TA, Crowson CS, et al. Incidence of herpes zoster in patients with giant cell arteritis: a population-based cohort study. Rheumatology (Oxford). 2010;49(11):2104-8.
16. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023.
17. Zhang Y, Wang D, Yin Y, et al. Tuberculosis Infection in Chinese Patients with Giant Cell Arteritis. Sci Rep. 2019;9(1):14364.
18. Brekke LK, Fevang BS, Diamantopoulos AP, et al. Risk of Cancer in 767 Patients with Giant Cell Arteritis in Western Norway: A Retrospective Cohort with Matched Controls. J Rheumatol. 2020;47(5):722-9.
19. Stamatis P, Turesson C, Willim M, et al. Malignancies in Giant Cell Arteritis: A Population-based Cohort Study. J Rheumatol. 2020;47(3):400-6.
20. Dar L, Ben-Shabat N, Tiosano S, et al. The Incidence and Predictors of Solid- and Hematological Malignancies in Patients with Giant Cell Arteritis: A Large Real-World Database Study. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(14):7595.
21. Ray JG, Mamdani MM, Geerts WH. Giant cell arteritis and cardiovascular disease in older adults. Heart. 2005;91(3):324-8.
22. Aviña-Zubieta JA, Bhole VM, Amiri N, et al. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):148-54.
23. Unizony S, Lu N, Tomasson G, et al. Temporal Trends of Venous Thromboembolism Risk Before and After Diagnosis of Giant Cell Arteritis. Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):176-84.

2.7.4.7 付録

表2.7.4.7-1

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__1.1.1.1

Overview of Treatment-Emergent Adverse Events and All Deaths in Period 1
(SS1)

	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	UPA Total (N=316) n (%)	Treatment Difference UPA 7.5 - PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 - PBO (95% CI &)
Subjects with any treatment-emergent						
Adverse events (AE)	106 (94.6)	102 (95.3)	202 (96.7)	304 (96.2)	0.7 (-5.1, 6.5)	2.0 (-2.8, 6.8)
AE with reasonable possibility of being related to upadacitinib (or matching placebo)	49 (43.8)	42 (39.3)	110 (52.6)	152 (48.1)	-4.5 (-17.5, 8.5)	8.9 (-2.5, 20.3)
AE with reasonable possibility of being related to prednisone/prednisolone (or matching placebo)	65 (58.0)	59 (55.1)	138 (66.0)	197 (62.3)	-2.9 (-16.0, 10.2)	8.0 (-3.2, 19.2)
AE with CTCAE Grade >=3	31 (27.7)	20 (18.7)	65 (31.1)	85 (26.9)	-9.0 (-20.1, 2.1)	3.4 (-7.0, 13.8)
Serious AE	24 (21.4)	14 (13.1)	48 (23.0)	62 (19.6)	-8.3 (-18.3, 1.6)	1.5 (-8.0, 11.0)
AE leading to withdrawal of upadacitinib (or matching placebo)	29 (25.9)	23 (21.5)	36 (17.2)	59 (18.7)	-4.4 (-15.6, 6.8)	-8.7 (-18.3, 0.9)
COVID-19 related AE	12 (10.7)	12 (11.2)	30 (14.4)	42 (13.3)	0.5 (-7.8, 8.8)	3.6 (-3.8, 11.1)
AE results in death	2 (1.8)	0	2 (1.0)	2 (0.6)	-1.8 (-4.2, 0.7)	-0.8 (-3.6, 2.0)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Binomial distribution.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.1.1.1

Overview of Treatment-Emergent Adverse Events and All Deaths in Period 1
(SS1)

	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	UPA Total (N=316) n (%)	Treatment Difference UPA 7.5 - PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 - PBO (95% CI &)
All deaths	2 (1.8)	0	3 (1.4)	3 (0.9)	-1.8 (-4.2, 0.7)	-0.4 (-3.3, 2.6)
Occurring <= 30 days after last dose of study drug	2 (1.8)	0	2 (1.0)	2 (0.6)	-1.8 (-4.2, 0.7)	-0.8 (-3.6, 2.0)
COVID-19 related	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0.0	0.5 (-0.5, 1.4)
Occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0.0	0.5 (-0.5, 1.4)
COVID-19 related	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Binomial distribution.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-2

[redacted]20[redacted] 13:37 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2788 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__1.1.1.1_J

Overview of Treatment-Emergent Adverse Events and All Deaths in Period 1
(SS1, Japanese Population)

		UPA			Treatment Difference	
	PBO + 52 WK CS-T (N=5) n (%)	7.5 + 26 WK CS-T (N=5) n (%)	15 + 26 WK CS-T (N=10) n (%)	Total (N=15) n (%)	UPA 7.5 - PBO (95% CI &)	UPA 15 - PBO (95% CI &)
Subjects with any treatment-emergent						
Adverse events (AE)	4 (80.0)	4 (80.0)	9 (90.0)	13 (86.7)	0.0 (-49.6, 49.6)	10.0 (-29.7, 49.7)
AE with reasonable possibility of being related to upadacitinib (or matching placebo)	0	2 (40.0)	3 (30.0)	5 (33.3)	40.0 (-2.9, 82.9)	30.0 (1.6, 58.4)
AE with reasonable possibility of being related to prednisone/prednisolone (or matching placebo)	1 (20.0)	2 (40.0)	4 (40.0)	6 (40.0)	20.0 (-35.4, 75.4)	20.0 (-26.4, 66.4)
AE with CTCAE Grade >=3	0	0	3 (30.0)	3 (20.0)	0.0	30.0 (1.6, 58.4)
Serious AE	0	0	3 (30.0)	3 (20.0)	0.0	30.0 (1.6, 58.4)
AE leading to withdrawal of upadacitinib (or matching placebo)	0	1 (20.0)	0	1 (6.7)	20.0 (-15.1, 55.1)	0.0
COVID-19 related AE	0	0	0	0	0.0	0.0
AE results in death	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Binomial distribution.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.1.1.1_J

Overview of Treatment-Emergent Adverse Events and All Deaths in Period 1
(SS1, Japanese Population)

	PBO + 52 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=10) n (%)	UPA Total (N=15) n (%)	Treatment Difference UPA 7.5 - PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 - PBO (95% CI &)
All deaths	0	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID-19 related	0	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID-19 related	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Binomial distribution.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-3

[redacted]20[redacted] 13:37 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2788 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__1.8.1_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term
by Decreasing Frequency of Active Total in Period 1
(SS1, Japanese Population)

MedDRA 26.1 Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=10) n (%)	UPA Total (N=15) n (%)
Any adverse event	4 (80.0)	4 (80.0)	9 (90.0)	13 (86.7)
結膜出血	0	1 (20.0)	2 (20.0)	3 (20.0)
ドライアイ	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	3 (20.0)
巨細胞性動脈炎	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (10.0)	3 (20.0)
背部痛	0	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (13.3)
帯状疱疹	0	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (13.3)
上咽頭炎	0	0	2 (20.0)	2 (13.3)
腹痛	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
喘息	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
無気肺	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
気管支炎	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
虚血性大腸炎	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
結膜炎	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
膀胱炎	2 (40.0)	0	1 (10.0)	1 (6.7)
接触皮膚炎	1 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (6.7)
皮膚乾燥	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
歯肉痛	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
歯肉炎	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
緑内障	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
痛風	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.8.1_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term
by Decreasing Frequency of Active Total in Period 1
(SS1, Japanese Population)

MedDRA 26.1 Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=10) n (%)	Total (N=15) n (%)
頭痛	2 (40.0)	0	1 (10.0)	1 (6.7)
肝機能異常	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
B型肝炎ウイルス検査陽性	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
高血圧	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
インフルエンザ	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
肝機能検査異常	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
腰ヘルニア	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
リンパ球数減少	0	1 (20.0)	0	1 (6.7)
筋痙縮	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
筋骨格硬直	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
悪心	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
頚部痛	1 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (6.7)
末梢性浮腫	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
口腔カンジダ症	1 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (6.7)
変形性関節症	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
四肢痛	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
足底筋膜炎	0	1 (20.0)	0	1 (6.7)
肺炎	0	1 (20.0)	0	1 (6.7)
リウマチ性多発筋痛	0	1 (20.0)	0	1 (6.7)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.8.1_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term
by Decreasing Frequency of Active Total in Period 1
(SS1, Japanese Population)

MedDRA 26.1 Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=10) n (%)	UPA Total (N=15) n (%)
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
発熱	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
RSウイルス感染	0	1 (20.0)	0	1 (6.7)
皮膚潰瘍	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
脊柱管狭窄症	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
味覚障害	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
貧血	1 (20.0)	0	0	0
大腸炎	1 (20.0)	0	0	0
腎機能検査異常	1 (20.0)	0	0	0
回転性めまい	1 (20.0)	0	0	0
創傷	1 (20.0)	0	0	0
乾皮症	1 (20.0)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-4

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__1.3.1.1

Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest in Period 1
(SS1)

	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	Total (N=316) n (%)	Treatment Difference UPA 7.5 - PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 - PBO (95% CI &)
Subjects with any treatment-emergent						
Serious Infections	12 (10.7)	6 (5.6)	12 (5.7)	18 (5.7)	-5.1 (-12.3, 2.1)	-5.0 (-11.5, 1.6)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	1 (0.9)	0	4 (1.9)	4 (1.3)	-0.9 (-2.6, 0.8)	1.0 (-1.5, 3.6)
Herpes Zoster	3 (2.7)	3 (2.8)	11 (5.3)	14 (4.4)	0.1 (-4.2, 4.5)	2.6 (-1.7, 6.8)
Active Tuberculosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	3 (2.7)	1 (0.9)	9 (4.3)	10 (3.2)	-1.7 (-5.2, 1.8)	1.6 (-2.4, 5.7)
Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)	2 (1.8)	1 (0.9)	5 (2.4)	6 (1.9)	-0.9 (-3.9, 2.2)	0.6 (-2.6, 3.8)
Malignancy excluding NMSC	2 (1.8)	0	4 (1.9)	4 (1.3)	-1.8 (-4.2, 0.7)	0.1 (-2.9, 3.2)
Lymphoma	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	2 (1.8)	0	0	0	-1.8 (-4.2, 0.7)	-1.8 (-4.2, 0.7)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Binomial distribution.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(Fatal and Non-Fatal).

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1.1

Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest in Period 1
(SS1)

	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	UPA Total (N=316) n (%)	Treatment Difference UPA 7.5 - PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 - PBO (95% CI &)
Anemia	3 (2.7)	3 (2.8)	14 (6.7)	17 (5.4)	0.1 (-4.2, 4.5)	4.0 (-0.5, 8.5)
Neutropenia	1 (0.9)	0	0	0	-0.9 (-2.6, 0.8)	-0.9 (-2.6, 0.8)
Lymphopenia	0	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.3)	0.9 (-0.9, 2.8)	1.4 (-0.2, 3.0)
Renal Dysfunction	3 (2.7)	0	4 (1.9)	4 (1.3)	-2.7 (-5.7, 0.3)	-0.8 (-4.3, 2.8)
Hepatic Disorder	5 (4.5)	2 (1.9)	11 (5.3)	13 (4.1)	-2.6 (-7.2, 2.0)	0.8 (-4.1, 5.7)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0	0	6 (2.9)	6 (1.9)	0.0	2.9 (0.6, 5.1)
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non-Cardiac, Non-Central Nervous System [CNS])	4 (3.6)	4 (3.7)	8 (3.8)	12 (3.8)	0.2 (-4.8, 5.1)	0.3 (-4.1, 4.6)
Venous Thromboembolic Events**	4 (3.6)	4 (3.7)	7 (3.3)	11 (3.5)	0.2 (-4.8, 5.1)	-0.2 (-4.4, 4.0)
Other Venous Thrombosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0.0	1.0 (-0.4, 2.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Binomial distribution.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(Fatal and Non-Fatal).

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-5

[redacted]20[redacted] 13:37 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2788 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__1.3.1.1_J

Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest in Period 1
(SS1, Japanese Population)

	PBO + 52 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=10) n (%)	UPA Total (N=15) n (%)	Treatment Difference UPA 7.5 - PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 - PBO (95% CI &)
Subjects with any treatment-emergent						
Serious Infections	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)	0.0	10.0 (-8.6, 28.6)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	0	0	0	0	0.0	0.0
Herpes Zoster	0	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (13.3)	20.0 (-15.1, 55.1)	10.0 (-8.6, 28.6)
Active Tuberculosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	0	0	0	0	0.0	0.0
Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	0	0.0	0.0
Lymphoma	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Binomial distribution.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(Fatal and Non-Fatal).

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1.1_J

Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest in Period 1
(SS1, Japanese Population)

	PBO + 52 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=10) n (%)	UPA Total (N=15) n (%)	Treatment Difference UPA 7.5 - PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 - PBO (95% CI &)
Anemia	1 (20.0)	0	0	0	-20.0 (-55.1, 15.1)	-20.0 (-55.1, 15.1)
Neutropenia	0	0	0	0	0.0	0.0
Lymphopenia	0	1 (20.0)	0	1 (6.7)	20.0 (-15.1, 55.1)	0.0
Renal Dysfunction	0	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic Disorder	0	0	2 (20.0)	2 (13.3)	0.0	20.0 (-4.8, 44.8)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non-Cardiac, Non-Central Nervous System [CNS])	0	0	0	0	0.0	0.0
Venous Thromboembolic Events**	0	0	0	0	0.0	0.0
Other Venous Thrombosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Binomial distribution.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 - PBO is the difference of the percentage of subjects with TEAEs in each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(Fatal and Non-Fatal).

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-6

[redacted]20[redacted] 17:55 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__2.4.1

Subjects with Treatment-Emergent Serious Infection by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	Total (N=316) n (%)
Any adverse event	12 (10.7)	6 (5.6)	12 (5.7)	18 (5.7)
肝胆道系障害	1 (0.9)	0	0	0
急性肝炎	1 (0.9)	0	0	0
感染症および寄生虫症	11 (9.8)	6 (5.6)	12 (5.7)	18 (5.7)
COVID-19	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
COVID-19肺炎	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)
膀胱炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
医療機器関連感染	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
丹毒	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
熱性感染症	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
泌尿生殖器感染	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
椎間板炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼帯状疱疹	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.4.1

Subjects with Treatment-Emergent Serious Infection by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	Total (N=316) n (%)
感染症および寄生虫症（cont.）				
肺炎	5 (4.5)	3 (2.8)	0	3 (0.9)
細菌性肺炎	1 (0.9)	0	0	0
シュードモナス性菌血症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
RSウイルス感染	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
気道感染	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
サルモネラ症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
敗血症	1 (0.9)	0	0	0
レンサ球菌性化膿性関節炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.9)	0	0	0
尿路感染	1 (0.9)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.9)	0	0	0
創傷感染	1 (0.9)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-7

[redacted]20[redacted] 13:37 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2788 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.4.1_J

Subjects with Treatment-Emergent Serious Infection by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1, Japanese Population)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=10) n (%)	Total (N=15) n (%)
Any adverse event	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
膀胱炎	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-8

[redacted]20[redacted] 17:55 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.4.2

Treatment-Emergent Serious Infection per 100 Patient-years (PYS)
by System Organ Class and Preferred Term - Long-Term
(SS_LT)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	Total (N=131) (PYS=244) Events (E/100PY)
Any adverse event	5 (6.9)	3 (4.1)	5 (2.9)	8 (3.3)
感染症および寄生虫症	5 (6.9)	3 (4.1)	5 (2.9)	8 (3.3)
アスペルギルス感染	1 (1.4)	0	0	0
膀胱炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
憩室炎	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
肺炎	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.2)	3 (1.2)
RSウイルス感染	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
サルモネラ症	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
尿路感染	1 (1.4)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (1.4)	0	0	0
創傷感染	1 (1.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo;
UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg;
UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-9

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__2.5.1

Subjects with Treatment-Emergent Opportunistic Infection Excluding Tuberculosis and Herpes Zoster
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	UPA Total (N=316) n (%)
Any adverse event	1 (0.9)	0	4 (1.9)	4 (1.3)
感染症および寄生虫症	1 (0.9)	0	4 (1.9)	4 (1.3)
食道カンジダ症	1 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
口腔真菌感染	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-10

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.5.2

Treatment-Emergent Opportunistic Infection Excluding Tuberculosis and Herpes Zoster per 100 Patient-years (PYS)
by System Organ Class and Preferred Term - Long-Term
(SS_LT)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	UPA Total (N=131) (PYS=244.0) Events (E/100PY)
Any adverse event	1 (1.4)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
アスペルギルス感染	1 (1.4)	0	0	0
食道カンジダ症	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-11

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__2.7.1.1

Subjects with Treatment-Emergent Herpes Zoster
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	UPA Total (N=316) n (%)
Any adverse event	3 (2.7)	3 (2.8)	11 (5.3)	14 (4.4)
感染症および寄生虫症	3 (2.7)	3 (2.8)	11 (5.3)	14 (4.4)
帯状疱疹	3 (2.7)	3 (2.8)	8 (3.8)	11 (3.5)
耳帯状疱疹	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼帯状疱疹	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)
神経系障害	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.0)	3 (0.9)
ヘルペス後神経痛	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.0)	3 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-12

[redacted]20[redacted] 13:37 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2788 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.7.1.1_J

Subjects with Treatment-Emergent Herpes Zoster
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1, Japanese Population)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=10) n (%)	UPA Total (N=15) n (%)
Any adverse event	0	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (13.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (13.3)
帯状疱疹	0	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (13.3)
神経系障害	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-13

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.7.1.2

Treatment-Emergent Herpes Zoster per 100 Patient-years (PYS)
by System Organ Class and Preferred Term - Long-Term
(SS_LT)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	UPA Total (N=131) (PYS=244.0) Events (E/100PY)
Any adverse event	2 (2.8)	4 (5.5)	7 (4.1)	11 (4.5)
感染症および寄生虫症	2 (2.8)	3 (4.1)	6 (3.5)	9 (3.7)
帯状疱疹	2 (2.8)	3 (4.1)	5 (2.9)	8 (3.3)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
神経系障害	0	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.8)
ヘルペス後神経痛	0	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.8)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-14

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.8.1

Subjects with Treatment-Emergent Malignancy
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	UPA Total (N=316) n (%)
Any adverse event	3 (2.7)	1 (0.9)	9 (4.3)	10 (3.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.7)	1 (0.9)	9 (4.3)	10 (3.2)
基底細胞癌	2 (1.8)	0	2 (1.0)	2 (0.6)
悪性黒子	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ファーター膨大部の悪性新生物	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
前立腺癌	1 (0.9)	0	0	0
肺扁平上皮癌	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.3)
舌の悪性新生物、病期不明	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
遠隔転移を伴う扁桃癌	1 (0.9)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-15

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.9.1

Subjects with Treatment-Emergent Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	UPA Total (N=316) n (%)
Any adverse event	2 (1.8)	1 (0.9)	5 (2.4)	6 (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）	2 (1.8)	1 (0.9)	5 (2.4)	6 (1.9)
基底細胞癌	2 (1.8)	0	2 (1.0)	2 (0.6)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-16

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.10.1

Subjects with Treatment-Emergent Malignancy Excluding NMSC
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	UPA Total (N=316) n (%)
Any adverse event	2 (1.8)	0	4 (1.9)	4 (1.3)
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 (1.8)	0	4 (1.9)	4 (1.3)
悪性黒子	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ファーター膨大部の悪性新生物	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
前立腺癌	1 (0.9)	0	0	0
肺扁平上皮癌	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
舌の悪性新生物、病期不明	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
遠隔転移を伴う扁桃癌	1 (0.9)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-17

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.8.2

Treatment-Emergent Malignancy per 100 Patient-years (PYS)
by System Organ Class and Preferred Term - Long-Term
(SS_LT)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	UPA Total (N=131) (PYS=244.0) Events (E/100PY)
Any adverse event	2 (2.8)	2 (2.8)	8 (4.7)	10 (4.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.8)	2 (2.8)	8 (4.7)	10 (4.1)
基底細胞癌	2 (2.8)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
悪性黒子	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
肺腺癌	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
甲状腺乳頭癌	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
前立腺癌	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
皮膚有棘細胞癌	0	0	5 (2.9)	5 (2.0)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-18

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.9.2

Treatment-Emergent Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) per 100 Patient-years (PYS)
by System Organ Class and Preferred Term - Long-Term
(SS_LT)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	UPA Total (N=131) (PYS=244.0) Events (E/100PY)
Any adverse event	2 (2.8)	0	6 (3.5)	6 (2.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.8)	0	6 (3.5)	6 (2.5)
基底細胞癌	2 (2.8)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
皮膚有棘細胞癌	0	0	5 (2.9)	5 (2.0)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-19

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>
ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.10.2

Treatment-Emergent Malignancy Excluding NMSC per 100 Patient-years (PYS)
by System Organ Class and Preferred Term - Long-Term
(SS_LT)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	UPA Total (N=131) (PYS=244.0) Events (E/100PY)
Any adverse event	0	2 (2.8)	2 (1.2)	4 (1.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (2.8)	2 (1.2)	4 (1.6)
悪性黒子	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
肺腺癌	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
甲状腺乳頭癌	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
前立腺癌	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-20

[redacted]20[redacted] 23:04 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__4.5.1.1

Subjects Meeting Potential Hepatotoxicity Criteria in Period 1
(SS1)

Criteria#	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n/N_OBS (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n/N_OBS (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n/N_OBS (%)	Total (N=316) n/N_OBS (%)
ALT > 3 x ULN	7/110 (6.4)	2/107 (1.9)	7/209 (3.3)	9/316 (2.8)
ALT > 5 x ULN	6/110 (5.5)	0/107	3/209 (1.4)	3/316 (0.9)
ALT > 10 x ULN	4/110 (3.6)	0/107	1/209 (0.5)	1/316 (0.3)
ALT > 20 x ULN	0/110	0/107	0/209	0/316
AST > 3 x ULN	5/110 (4.5)	0/107	1/209 (0.5)	1/316 (0.3)
AST > 5 x ULN	5/110 (4.5)	0/107	1/209 (0.5)	1/316 (0.3)
AST > 10 x ULN	2/110 (1.8)	0/107	0/209	0/316
AST > 20 x ULN	0/110	0/107	0/209	0/316
TBL > 1.5 x ULN	1/110 (0.9)	0/107	4/209 (1.9)	4/316 (1.3)
TBL > 2 x ULN	1/110 (0.9)	0/107	1/209 (0.5)	1/316 (0.3)
Alkaline phosphatase > 1.5 x ULN	5/110 (4.5)	6/107 (5.6)	3/208 (1.4)	9/315 (2.9)
ALT and/or AST > 3 x ULN and TBL > 1.5 x ULN	1/110 (0.9)	0/107	2/209 (1.0)	2/316 (0.6)
ALT and/or AST > 3 x ULN and TBL > 2 x ULN	1/110 (0.9)	0/107	1/209 (0.5)	1/316 (0.3)
ALT and/or AST > 3 x ULN and TBL > 1.5 x ULN *	1/110 (0.9)	0/107	2/209 (1.0)	2/316 (0.6)
ALT and/or AST > 3 x ULN and TBL > 2 x ULN *	1/110 (0.9)	0/107	1/209 (0.5)	1/316 (0.3)
ALT and/or AST > 3 x ULN and TBL > 2 x ULN and alkaline phosphatase < 2 x ULN	0/110	0/107	0/209	0/316

Note: The denominator N_OBS is defined as the number of subjects with at least one post-baseline value for the specific criterion.
If a subject did not have a baseline value but met the criterion post-baseline then the subject is counted in the numerator. Subject is counted once if the criterion is met more than once.
*: When elevation of ALT/AST and TBL are within 30 days of each other.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-21

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)

STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)

R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.17.1

Subjects with Treatment-Emergent Hepatic Disorder
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	UPA Total (N=316) n (%)
Any adverse event	5 (4.5)	2 (1.9)	11 (5.3)	13 (4.1)
肝胆道系障害	3 (2.7)	1 (0.9)	5 (2.4)	6 (1.9)
薬物性肝障害	1 (0.9)	0	0	0
肝嚢胞	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肝細胞融解	1 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肝機能異常	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肝病変	1 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
脂肪肝	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
急性肝炎	1 (0.9)	0	0	0
肝腫大	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
臨床検査	2 (1.8)	1 (0.9)	7 (3.3)	8 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (1.4)	3 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)
肝機能検査値上昇	1 (0.9)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-22

[redacted]20[redacted] 13:37 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2788 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.17.1_J

Subjects with Treatment-Emergent Hepatic Disorder
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1, Japanese Population)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=10) n (%)	UPA Total (N=15) n (%)
Any adverse event	0	0	2 (20.0)	2 (13.3)
肝胆道系障害	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
肝機能異常	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
臨床検査	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)
肝機能検査異常	0	0	1 (10.0)	1 (6.7)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-23

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.17.2

Treatment-Emergent Hepatic Disorder per 100 Patient-years (PYS)
by System Organ Class and Preferred Term - Long-Term
(SS_LT)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	UPA Total (N=131) (PYS=244.0) Events (E/100PY)
Any adverse event	3 (4.2)	1 (1.4)	7 (4.1)	8 (3.3)
肝胆道系障害	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.8)
肝病変	1 (1.4)	0	0	0
脂肪肝	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (0.4)
肝腫大	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
臨床検査	1 (1.4)	0	6 (3.5)	6 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (1.8)	3 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.2)	2 (0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-24

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__2.13.1

Subjects with Treatment-Emergent Anemia
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	Total (N=316) n (%)
Any adverse event	3 (2.7)	3 (2.8)	14 (6.7)	17 (5.4)
血液およびリンパ系障害	2 (1.8)	3 (2.8)	10 (4.8)	13 (4.1)
貧血	2 (1.8)	3 (2.8)	9 (4.3)	12 (3.8)
鉄欠乏性貧血	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)
臨床検査	1 (0.9)	0	4 (1.9)	4 (1.3)
ヘモグロビン減少	1 (0.9)	0	3 (1.4)	3 (0.9)
平均赤血球容積増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-25

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.13.2

Treatment-Emergent Anemia per 100 Patient-years (PYS)
by System Organ Class and Preferred Term - Long-Term
(SS_LT)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	UPA Total (N=131) (PYS=244.0) Events (E/100PY)
Any adverse event	4 (5.5)	4 (5.5)	12 (7.0)	16 (6.6)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	4 (5.5)	11 (6.4)	15 (6.1)
貧血	1 (1.4)	3 (4.1)	8 (4.7)	11 (4.5)
鉄欠乏性貧血	0	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.8)
正色素性正球性貧血	0	0	2 (1.2)	2 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
術後貧血	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
臨床検査	3 (4.2)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (1.4)	0	0	0
ヘモグロビン減少	2 (2.8)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-26

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.14.1

Subjects with Treatment-Emergent Neutropenia
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	UPA Total (N=316) n (%)
Any adverse event	1 (0.9)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.9)	0	0	0
好中球減少症	1 (0.9)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-27

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.15.1

Subjects with Treatment-Emergent Lymphopenia
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	UPA Total (N=316) n (%)
Any adverse event	0	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
リンパ球減少症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
臨床検査	0	1 (0.9)	2 (1.0)	3 (0.9)
リンパ球数減少	0	1 (0.9)	2 (1.0)	3 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-28

[redacted]20[redacted] 13:37 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2788 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.15.1_J

Subjects with Treatment-Emergent Lymphopenia
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1, Japanese Population)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=5) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=10) n (%)	Total (N=15) n (%)
Any adverse event	0	1 (20.0)	0	1 (6.7)
臨床検査	0	1 (20.0)	0	1 (6.7)
リンパ球数減少	0	1 (20.0)	0	1 (6.7)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-29

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>
ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.15.2

Treatment-Emergent Lymphopenia per 100 Patient-years (PYS)
by System Organ Class and Preferred Term - Long-Term
(SS_LT)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	UPA Total (N=131) (PYS=244.0) Events (E/100PY)
Any adverse event	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
リンパ球減少症	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-30

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.18.1

Subjects with Treatment-Emergent CPK Elevation
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	UPA Total (N=316) n (%)
Any adverse event	0	0	6 (2.9)	6 (1.9)
臨床検査	0	0	6 (2.9)	6 (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	6 (2.9)	6 (1.9)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-31

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.18.2

Treatment-Emergent CPK Elevation per 100 Patient-years (PYS)
by System Organ Class and Preferred Term - Long-Term
(SS_LT)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	UPA Total (N=131) (PYS=244.0) Events (E/100PY)
Any adverse event	0	0	8 (4.7)	8 (3.3)
臨床検査	0	0	8 (4.7)	8 (3.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	8 (4.7)	8 (3.3)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-32

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.16.1

Subjects with Treatment-Emergent Renal Dysfunction
by System Organ Class and Preferred Term in Period 1
(SS1)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	UPA Total (N=316) n (%)
Any adverse event	3 (2.7)	0	4 (1.9)	4 (1.3)
腎および尿路障害	3 (2.7)	0	4 (1.9)	4 (1.3)
急性腎障害	3 (2.7)	0	2 (1.0)	2 (0.6)
腎不全	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腎機能障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-33

[redacted]20[redacted] 17:56 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.16.2

Treatment-Emergent Renal Dysfunction per 100 Patient-years (PYS)
by System Organ Class and Preferred Term - Long-Term
(SS_LT)

MedDRA 26.1 System Organ Class Preferred Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	UPA Total (N=131) (PYS=244.0) Events (E/100PY)
Any adverse event	1 (1.4)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.4)	0	0	0
急性腎障害	1 (1.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-34

[redacted]20[redacted] 17:55 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__2.19.1

Subjects with Treatment-Emergent Adjudicated MACE and Other Cardiovascular Events
by Adjudicated Term in Period 1
(SS1)

Event Category Adjudicated Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	Total (N=316) n (%)
Any adjudicated CV events	4 (3.6)	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.3)
MACE *	2 (1.8)	0	0	0
Cardiovascular death	0	0	0	0
Non-fatal myocardial infarction	1 (0.9)	0	0	0
Non-fatal stroke	1 (0.9)	0	0	0
Undetermined/UNK cause of death	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.19.1

Subjects with Treatment-Emergent Adjudicated MACE and Other Cardiovascular Events
by Adjudicated Term in Period 1
(SS1)

Event Category Adjudicated Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	Total (N=316) n (%)
Other cardiovascular events (non-fatal)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.3)
Cardiovascular procedures	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Hospital based treatment for heart failure	2 (1.8)	0	2 (1.0)	2 (0.6)
Transient ischemic attack	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-35

[redacted]20[redacted] 17:55 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__2.19.2

Treatment-Emergent Adjudicated MACE and Other Cardiovascular Events per 100 Patient-years (PYS)
by Adjudicated Term - Long-Term
(SS_LT)

Event Category Adjudicated Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	UPA Total (N=131) (PYS=244.0) Events (E/100PY)
Any adjudicated CV events	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (1.8)	4 (1.6)
MACE *	0	0	0	0
Cardiovascular death	0	0	0	0
Non-fatal myocardial infarction	0	0	0	0
Non-fatal stroke	0	0	0	0
Undetermined/UNK cause of death	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.19.2

Treatment-Emergent Adjudicated MACE and Other Cardiovascular Events per 100 Patient-years (PYS)
by Adjudicated Term - Long-Term
(SS_LT)

Event Category Adjudicated Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	Total (N=131) (PYS=244.0) Events (E/100PY)
Other cardiovascular events (non-fatal)	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (1.8)	4 (1.6)
Cardiovascular procedures	0	0	2 (1.2)	2 (0.8)
Hospital based treatment for heart failure	1 (1.4)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Transient ischemic attack	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-36

[redacted]20[redacted] 17:55 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.20.1

Subjects with Treatment-Emergent Adjudicated Embolic and Thrombotic Events
by Adjudicated Term in Period 1
(SS1)

Event Category Adjudicated Term	PBO + 52 WK CS-T (N=112) n (%)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=107) n (%)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=209) n (%)	Total (N=316) n (%)
Any adjudicated thrombotic events	4 (3.6)	4 (3.7)	8 (3.8)	12 (3.8)
Venous Thromboembolic Events**	4 (3.6)	4 (3.7)	7 (3.3)	11 (3.5)
Venous thromboembolic events (fatal)	0	0	0	0
Venous thromboembolic events (non-fatal)	4 (3.6)	4 (3.7)	7 (3.3)	11 (3.5)
Deep vein thrombosis (DVT)	2 (1.8)	2 (1.9)	4 (1.9)	6 (1.9)
Pulmonary embolism (PE)	2 (1.8)	2 (1.9)	6 (2.9)	8 (2.5)
DVT and PE (concurrent)	0	0	3 (1.4)	3 (0.9)
Other venous thrombosis (non-fatal)	0	0	0	0
Arterial thromboembolic events (non-cardiac, non-neurologic) (non-fatal)	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)

Note: Treatment-emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non-fatal).
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

表2.7.4.7-37

[redacted]20[redacted] 17:55 <[redacted]>

ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__2.20.2

Treatment-Emergent Adjudicated Embolic and Thrombotic Events per 100 Patient-years (PYS)
by Adjudicated Term - Long-Term
(SS_LT)

Event Category Adjudicated Term	PBO + 52 WK CS-T (N=43) (PYS=72.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS-T (N=39) (PYS=72.6) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS-T (N=92) (PYS=171.4) Events (E/100PY)	UPA Total (N=131) (PYS=244.0) Events (E/100PY)
Any adjudicated thrombotic events	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Venous Thromboembolic Events**	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Venous thromboembolic events (fatal)	0	0	0	0
Venous thromboembolic events (non-fatal)	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Pulmonary embolism (PE)	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Other venous thrombosis (non-fatal)	0	0	0	0
Arterial thromboembolic events (non-cardiac, non-neurologic) (non-fatal)	0	0	0	0

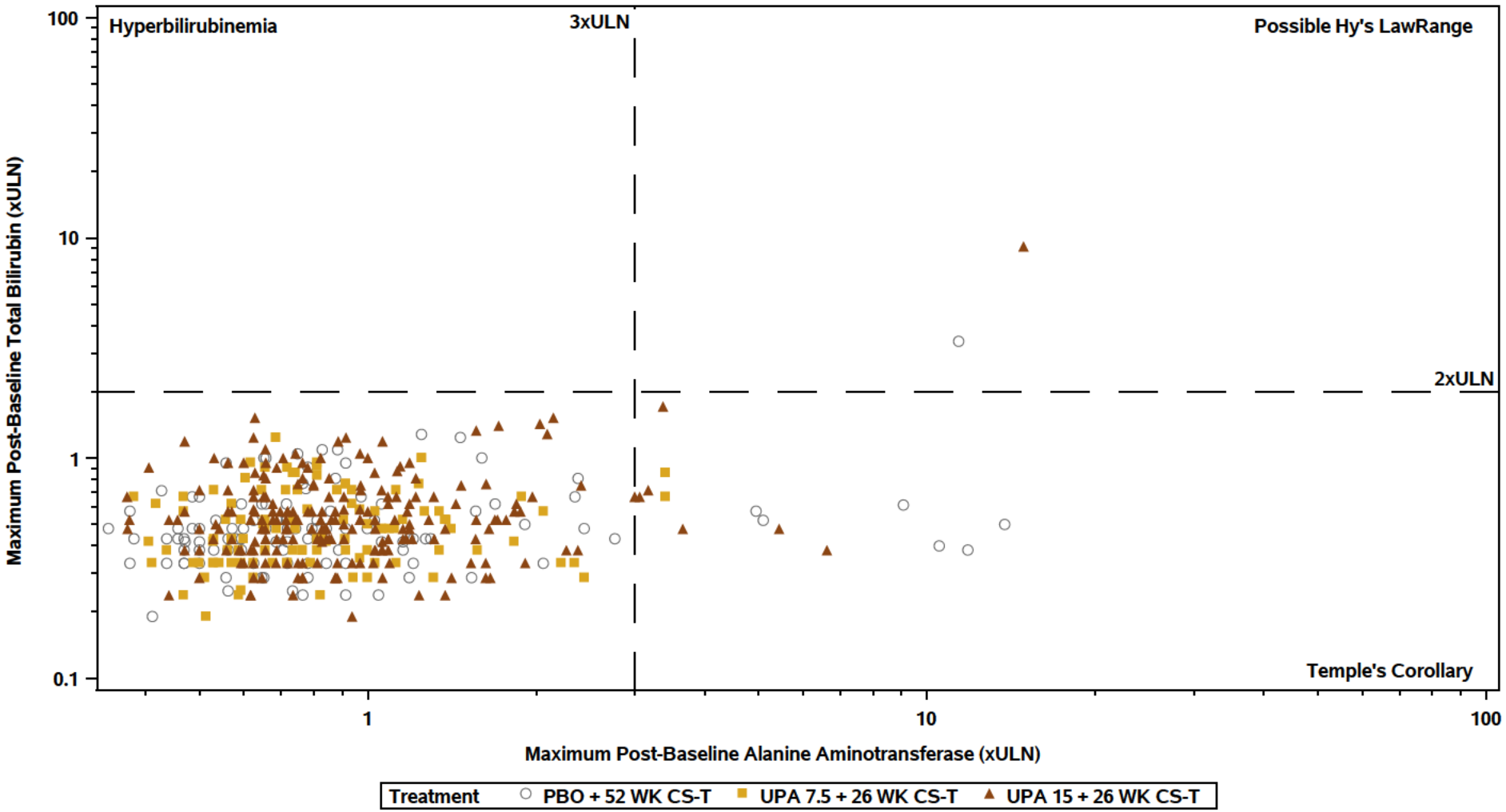
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date after initiation of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non-fatal).
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper / Placebo; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 7.5 mg; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper / Upadacitinib 15 mg.

Program Source Code: [redacted]

図2.7.4.7-1

[redacted]20[redacted]13:07 <[redacted]>
ABT-494 (GIANT CELL ARTERITIS)
STUDY M16-852 (CUTOFF 06FEB2024)
R&D/23/2455 - CLINICAL/STATISTICAL
FIGURE PAGE 1 OF 1

FIGURE 14.3__6.1f
eDISH Plot of Maximum Post-baseline Total Bilirubin vs. Maximum Post-Baseline ALT in Period 1 (SS1)



Note: For each subject, the maximum post-baseline value observed for each parameter, irrespective of visit, is displayed.
PBO + 52 WK CS-T = Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS-T = Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS-T = Upadacitin b 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.

Program Source Code: [redacted]

2.7.5 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。