2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発 4
2.7.1.1.2 生物学的分析法 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1 M16-552 試験 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.3.1 小児試験で使用した製剤と市販用製剤とのブリッジング 8
2.7.1.3.2 ウパダシチニブ製剤に対する食事の影響 9
2.7.1.4 付録 10

表一覧

表 2.7.1-1. pcJIA 患者に対するウパダシチニブの用法・用量（案） 3
表 2.7.1-2. ウパダシチニブの臨床開発で使用した製剤の概要 5
表 2.7.1-3. 小児を対象とした第 I 相試験（M15-340 及び M16-049 試験）で投与したウパダシチニブ錠剤の組成 6
表 2.7.1-4. 小児を対象とした第 I 相試験（M15-340 試験及び M16-049 試験）及びバイオアベイラビリティ試験（M16-552 試験）で投与したウパダシチニブ経口液剤の組成 7

付録一覧

付録 A. 分析法に関するライフサイクル情報 11
付録 B. ウパダシチニブ分析法のバリデーション成績 14
付録 C. 試験内バリデーション成績 16

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
AD	atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BID	bis in die	1 日 2 回
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ICH	international conference on harmonization	医薬品規制調和国際会議
JAK	Janus activated kinase	ヤヌスキナーゼ
pcJIA	polyarticular course juvenile idiopathic arthritis	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
pJIA	polyarticular juvenile idiopathic arthritis	多関節炎型若年性特発性関節炎
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
QD	quaque die	1 日 1 回
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ

2.7.1.1 背景及び概観

ウパダシチニブは，複数の炎症性疾患の治療薬として開発中で，経口投与可能な選択的かつ可逆的なヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害剤である。ヒト細胞アッセイにおいて，ウパダシチニブは，JAK2 及び JAK3 と比較して，JAK1 をより強力に阻害する[1]。

ウパダシチニブは，関節リウマチ（以下「RA」），乾癬性関節炎（以下「PsA」），強直性脊椎炎，アトピー性皮膚炎（以下「AD」），潰瘍性大腸炎，クローン病，巨細胞性動脈炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を適応症として承認されている。また，2 歳以上の小児患者における多関節炎型若年性特発性関節炎（polyarticular juvenile idiopathic arthritis［pJIA］）及び PsA に対して米国で承認されている。更に，高安動脈炎，化膿性汗腺炎，非分節型尋常性白斑，円形脱毛症，全身性エリテマトーデス及び複数の小児適応症に対しても開発中である。

本項では，RA の若年型と考えられる多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下「pcJIA」）に対するウパダシチニブの開発及び申請に関連する生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要を示す。

pcJIA 患者に対するウパダシチニブの申請用法・用量（案）は，表 2.7.1-1 に示すように，15 mg 錠剤を 1 日 1 回（以下「QD」）又は経口液剤を 1 日 2 回（以下「BID」）経口投与する体重区分別用法・用量である。経口液剤は，小児患者の体重に応じた投与を可能にするために開発された。また，本申請用法・用量（案）は，既に承認されている 15 mg 錠剤を成人に QD 投与したときと同程度のウパダシチニブ血漿中曝露量が得られるように設定した。

表 2.7.1-1. pcJIA 患者に対するウパダシチニブの用法・用量（案）

通常，ウパダシチニブとして，表のとおり体重に応じ，経口投与する。

体重	錠剤	内用液
10 kg 以上 20 kg 未満	-	3 mL (3 mg)を 1 日 2 回
20 kg 以上 30 kg 未満	-	4 mL (4 mg)を 1 日 2 回
30 kg 以上	15 mg を 1 日 1 回	6 mL (6 mg)を 1 日 2 回

ウパダシチニブ 15 mg 錠剤の市販用製剤は，市販用ロゴを有した紫色の錠剤であり，[redacted]製造施設で製造されている。市販予定製剤であるウパダシチニブ経口液剤 1 mg/mL は，[redacted]製造施設で製造されている。なお，本液剤は，米国において既に承認済みであり，市販されている。

pcJIA に対する有効性の外挿を裏付けるため，M15-340 試験及び M16-049 試験から得られたウパダシチニブの薬物動態データを用いた。

M15-340 試験は，2 歳以上 18 歳未満の pcJIA 患者を対象とした非盲検反復投与試験である。M16-049 試験は，2 歳以上 12 歳未満の重症小児 AD 患者を対象とした非盲検反復投与試験である。いずれの試験でも，ウパダシチニブは錠剤を QD 又は経口液剤を BID 投与した。これらの試験では，ウパダシチニブの薬物動態を 2 用量で評価した。それぞれの用量は，錠剤を成人に

15 mg QD 又は 30 mg QD 投与したときと同程度の血漿中ウパダシチニブ曝露量が小児の各体重区分で得られるように選択した。

2.7.1.1.1 製剤開発

健康成人を対象とした 3 つの相対的バイオアベイラビリティ試験（M15-878 試験，M16-552 試験及び M20-017 試験）及び小児患者を対象とした 2 つの第 I 相試験（M15-340 試験及び M16-049 試験）で評価した製剤の要約を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2. ウパダシチニブの臨床開発で使用した製剤の概要

Formulation	Study Number				
	M15-340	M15-878	M16-049	M16-552	M20-017
Phase 3 RA formulation (ER8), 30 mg Tablet		X			
Commercial formulation (ER18), 30 mg Tablet		X			X
Phase 3 RA formulation (ER7), 15 mg Tablet		X		X	
Commercial formulation (ER17), 15 mg Tablet		X			X
Pediatric study formulation (ER16Y), 7.5 mg Tablet	X		X		
Pediatric study formulation (ER17Y), 15 mg Tablet	X		X		X
Pediatric study formulation (ER18Y), 30 mg Tablet	X		X		X
1 mg/mL Oral Solution (F0)				X	
1 mg/mL Oral Solution (F1)	X		X		
0.5 mg/mL Oral Solution (S1)	X		X		
1 mg/mL Oral Solution (F2)	X		X		

ER = extended-release

Note: The composition of the ER7, ER8, and ER18 tablet formulations were included in the original regulatory application for the use of upadacitinib in the treatment of RA.

小児を対象とした第 I 相試験（M15-340 試験及び M16-049 試験）で用いたウパダシチニブ錠剤及び経口液剤の組成をそれぞれ表 2.7.1-3 及び表 2.7.1-4 に示す。

表 2.7.1-3. 小児を対象とした第 I 相試験（M15-340 及び M16-049 試験）で投与したウパダシチニブ錠剤の組成

Component	Function	ER16Y 7.5 mg		ER17Y 15 mg		ER18Y 30 mg	
		Amount (mg)/Tablet	% (w/w) in Tablet[a]	Amount (mg)/Tablet	% (w/w) in Tablet[a]	Amount (mg)/Tablet	% (w/w) in Tablet[a]
Upadacitinib Hemihydrate[b]	Active	[redacted]					
Microcrystalline cellulose	Filler						
Mannitol	Filler						
Tartaric acid	pH modifier						
Hypromellose 2208, 3550 mPa•s	Release control polymer						
Colloidal silicon dioxide	Glidant						
Magnesium stearate	Lubricant						
Uncoated Tablet Weight[c]							
[redacted]	Film coating						
Total Tablet Weight							

ER = extended-release; NA = not applicable

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

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

c. Any difference from total is due to rounding.

Note: The % (w/w) column values may be affected by rounding.

表 2.7.1-4. 小児を対象とした第 I 相試験（M15-340 試験及び M16-049 試験）及びバイオアベイラビリティ試験（M16-552 試験）で投与したウパダシチニブ経口液剤の組成

Component	Function	Quantities (g)			
		Formulation F0: 1 mg/mL	Formulation F1: 1 mg/mL	Formulation S1: 0.5 mg/mL	Formulation F2: 1 mg/mL (Proposed Commercial Formulation)
Upadacitinib (anhydrous)	Active	[redacted]			
Citric Acid	Buffer				
Sodium Citrate	pH Modifier				
Sodium Benzoate	Preservative				
Sucralose	Sweetener				
Water	Solvent				
Specified pH range					
Measured pH range					

NA = not applicable; q.s. = sufficient quantity

F0 = the extemporaneous dose preparation formulation evaluated in a relative bioavailability study (M16-552).

F1 = the first formulation used in Studies M15-340 and M16-049, in glass bottle.

S1 = the second formulation used in Studies M15-340 and M16-049, in glass bottle.

F2 = the third formulation used in Studies M15-340 and M16-049, in glass bottle; proposed commercial formulation will be supplied in high-density polyethylene (HDPE) bottle.

a. Weight adjusted based on potency. 0.102 g based on upadacitinib hemihydrate

b. 0.051 g based on upadacitinib hemihydrate.

c. pH of Formulation F0 was not measured as part of the extemporaneous dose preparation process.

2.7.1.1.2 生物学的分析法

ヒト血漿中のウパダシチニブ濃度は，RA の承認申請時と同一の，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法を用いて測定した。分析法に関するライフサイクル情報（分析法バリデーション及び当該分析法を用いた臨床試験）を付録 A に示した。付録 B にはウパダシチニブ分析法のバリデーション成績を示した。M15-340 試験，M15-878 試験，M16-049 試験，M16-552 試験及び M20-017 試験における試験内バリデーション成績に関しては付録 C に示した。いずれの試験内バリデーション成績も基準に適合していた。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

健康成人を対象に，経口液剤と錠剤のバイオアベイラビリティを比較する相対的バイオアベイラビリティ試験（M16-552 試験）が実施された（RA 申請時に提出済み）。その要約を 2.7.1.2.1 項に示す。

2.7.1.2.1 M16-552 試験

Protocol:	M16-552	Number of Subjects (Enrolled/Planned): 24/24 Location: US
Primary Objective:	To determine the bioavailability of two single 6 mg doses of upadacitinib oral solution (1 mg/mL) formulation administered 12 hours apart relative to a single dose of 15 mg upadacitinib extended-release formulation (Phase 3 RA formulation; ER7) under fasting conditions in healthy adults.	
Study Design:	This was a Phase 1 open-label, randomized, two-period, two-sequence crossover study.	
	Regimen A	Two single 6-mg doses of the upadacitinib oral solution (1 mg/mL) formulation administered 12 hours apart
	Regimen B	Single 15-mg dose of the upadacitinib once-daily tablet formulation (ER7)
Results and Conclusion:	• Under fasting conditions, administration of two 6-mg doses of upadacitinib oral solution (1 mg/mL) 12 hours apart resulted in 30% higher C_{max} and a 17% higher upadacitinib AUC relative to administration of a single 15 mg upadacitinib extended-release formulation (Phase 3 RA formulation; ER7). • Based on the results from this study, the upadacitinib oral solution was further developed to support pediatric studies of upadacitinib.	

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 小児試験で使用した製剤と市販用製剤とのブリッジング

小児を対象とした第 I 相試験（M15-340 試験及び M16-049 試験）では，3 種類の錠剤（7.5 mg，15 mg 及び 30 mg，表 2.7.1-3）及び 3 種類の経口液剤（F1，S1 及び F2，表 2.7.1-4）が用いられた。両試験で使用した 15 mg 錠は，[redacted]製造施設で製造され，色は黄色で市販用のロゴは入っていないが，市販の 15 mg 錠と同じ処方の錠剤である。また，含量の異なる 3 種類の錠剤は，ウパダシチニブ[redacted]の含量のみが異なる製剤であった（表 2.7.1-3）。

小児を対象とした試験（M15-340 試験及び M16-049 試験）で使用した 15 mg 錠（ER17Y）と市販用 15 mg 錠の生物学的同等性は，M20-017 試験（PsA 及び AD 申請時に提出済み）において，空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後の条件下で確認されている。

経口液剤に関しては，小児を対象とした第 I 相試験で経口液剤を使用する前に，健康成人被験者を対象にした M16-552 試験（RA 申請時に提出済み）において，経口液剤と錠剤のバイオアベイラビリティを比較した。本試験では，絶食下でウパダシチニブ経口液剤（F0 製剤：1 mg/mL）6 mg を 12 時間間隔で 2 回投与したとき，ウパダシチニブ 15 mg 錠（RA 患者を対象とした第 III 相試験用製剤：ER7）の単回投与と比較して，C_{max} は 30%高く，AUC は 17%高かった。この結果より，錠剤のバイオアベイラビリティは，経口液剤と比較して 68%と見積もられた。なお，ER7 15 mg 錠と市販用徐放錠 15 mg の生物学的同等性は M15-878 試験（RA 申請時に提出済み）において示されている。

M16-552 試験で使用した F0 製剤は，用時調製の甘味のない経口液剤であった。その後，F1 製剤（1 mg/mL）が開発され，小児を対象とした試験（M15-340 試験及び M16-049 試験）で最初に使用された。更に，2 種類の経口液剤（S1 製剤：0.5 mg/mL 及び F2 製剤：1 mg/mL）を開発し，両試験で使用した。

4 種類の経口液剤（F0，F1，S1 及び市販予定製剤 F2）間の処方の差は軽微であることから（表 2.7.1-4），処方の差が消化管運動及びウパダシチニブの消化管からの吸収に影響を及ぼすことはないと考えられる。また，ウパダシチニブは経口液剤として既に溶解しており，臨床用量で高い溶解性及び高い透過性を示す（RA 申請時の CTD M2.7.1.1.1.2 項参照）。したがって，これらの経口液剤は互いに生物学的に同等であると考えられる。

2.7.1.3.2 ウパダシチニブ製剤に対する食事の影響

以下に示す理由から，小児にウパダシチニブ錠剤又は経口液剤を投与するとき，食事は臨床で問題となるような影響は及ぼさないと考えられる。

成人 RA 患者を対象とした第 III 相試験では，錠剤は食事の有無にかかわらず投与され，市販後においても，服薬時における食事の規定は特に設定されていない。M15-878 試験（RA 申請時に提出済み）において，ウパダシチニブの市販用製剤では，高脂肪食によりウパダシチニブの AUC が 29%，C_{max} が 39%増加した。安全性の曝露－反応解析に基づくと，この影響は臨床的に重要ではないと予測され，錠剤を食事の有無にかかわらず投与できることが裏付けられている（RA 申請時の CTD M2.7.2.3.6.2 参照）。

経口液剤に関しては，ウパダシチニブは経口液剤として既に溶解しており，臨床用量で高い溶解性及び高い透過性を示すことを考慮すると，経口液剤を投与したときにおいても，ウパダシチニブの血漿中曝露量に対して，食事は臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えられる。これは 2002 年の FDA Guidance for Industry on Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies[2] 及び ICH M13A Guideline[3] とも一致しており，溶解性が高く膜透過性の高い原薬を含有する速放性製剤では，バイオアベイラビリティに対する食事の重要な影響が生じる可能性が低いことが示されている。また，M13-401 試験（Sub-Study 2）では，高脂肪食摂取後にウパダシチニブ速放性カプセル剤を投与したとき，絶食時と比較して，ウパダシチニブの C_{max} は 23%低下したが，AUC に影響は認められなかった（RA 申請時に提出済み）。この結果は，速放性製剤であるウパダシチニブ経口液剤に対する食事の影響は臨床的に重要ではないことを更に裏付けている。

以上のことから，小児においてウパダシチニブは，錠剤及び経口液剤のいずれにおいても，食事の有無にかかわらず服薬することが可能であると考えられた。

参考文献

1. Parmentier JM, Voss J, Graff C, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). BMC Rheumatol. 2018;2:23.

2. FDA Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. December 2002. Available from: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Food-Effect-Bioavailability-and-Fed-Bioequivalence-Studies.pdf
3. ICH M13A Guideline on Bioequivalence for Immediate-release Solid Oral Dosage Forms. January 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m13a-guideline-bioequivalence-immediaterelease-solid-oral-dosage-forms-step-5_en.pdf.

2.7.1.4 付録

付録 A. 生物学的分析法に関するライフサイクル情報

	Validation #1
Analyte	A-1293543
Validation type	Full
eCTD reference number	5.3.1.4
Method ID	R&D/12/654
Duration of method use	27Jun2012 to current
Bioanalytical site	AbbVie Inc, North Chicago, IL
Matrix	K_2EDTA plasma
Platform	HPLC-MS/MS
Format	NA
Stock reference Lot number Expiration date	[redacted] [redacted] [redacted]20[redacted]
Calibration range (ng/mL)	0.0503 to 102
Matrix study population	normal
report	c-da-rd12654-val-lcms-pla c-da-rd160683-update-lcms-plasma c-da-rd181039-update-val-lcms-pla
Synopsis of amendment history	R&D/16/0683 provides data to support additional MS/MS instruments, changes in injection volume and minor adjustments to the extraction method, interference evaluations, hemolysis effect, lipemic effect and stability. R&D/18/1039 provides data to meet updates in SOP requirements including additional assessments of accuracy and precision, selectivity, matrix stability, recovery, matrix factor, carryover, hemolysis effect, lipemic effect and stability.

MS/MS = Tandem mass spectrometry; NA = not applicable; A-1293543.74 is the tartrate salt; A-1293543.0 is the free base

	Clinical Study M15-340	Clinical Study M15-878	Clinical Study M16-049
Analyte	A-1293543	A-1293543	A-1293543
Validation type	Full	Full	Full
eCTD reference number	5.3.3.2	5.3.1.2	5.3.3.2
Method ID	R&D/12/654	R&D/12/654	R&D/12/654
Duration of method use	26Sep2019 to 26Mar2025	17Aug2017 to 29 Nov2017	06Dec2019 to 29Jul2022
Bioanalytical site	AbbVie Inc, North Chicago, IL	AbbVie Inc, North Chicago, IL	AbbVie Inc, North Chicago, IL
Matrix	K_2EDTA plasma	K_2EDTA plasma	K_2EDTA plasma
Platform	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
Format	NA	NA	NA
Stock reference Lot number Expiration date	[redacted] [redacted] [redacted]20[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]20[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]20[redacted]
Calibration range (ng/mL)	0.0505 to 102[a] 0.0503 to 102[b]	0.0543 to 102	0.0505 to 102
Matrix study population	diseased	healthy	diseased
report	m15340-analytical-plasma	m15878-analytical-plasma	m16049-analytical-plasma

MS/MS = Tandem mass spectrometry; NA = not applicable

a. 26Sep2019 to 04Jan2024.

b. 05Mar2025 to 26Mar2025.

	Clinical Study M16-552	Clinical Study M20-017
Analyte	A-1293543	A-1293543
Validation type	Full	Full
eCTD reference number	5.3.1.2	5.3.1.2
Method ID	R&D/12/654	R&D/12/654
Duration of method use	10Jan2018 to 11Jan2018	28Aug2019 to 13 Nov2019
Bioanalytical site	AbbVie Inc, North Chicago, IL	AbbVie Inc, North Chicago, IL
Matrix	K_2EDTA plasma	K_2EDTA plasma
Platform	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
Format	NA	NA
Stock reference Lot number Expiration date	[redacted] [redacted] [redacted]20[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]20[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]20[redacted]
Calibration range (ng/mL)	0.0507 to 102	0.0505 to 102
Matrix study population	healthy	healthy
report	m16552-analytical-plasma	m20017-analytical-plasma

MS/MS = Tandem mass spectrometry; NA = not applicable

付録 B. ウパダシチニブ分析法のバリデーション成績

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Validation Report for a 96-Well Salt-Assisted Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A-1293543 in Human Plasma (c-da-rd12654-val-lcms-pla) Updated Validation Report for a 96-Well Salt-Assisted Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A-1293543 in Human Plasma (c-da-rd160683-update-lcms-plasma, c-da-rd181039-update-val-lcms-pla)	
Method description	Method for quantitation of A-1293543 in human plasma using salt-assisted liquid/liquid extraction and HPLC-MS/MS quantitation	
Materials used for standard calibration curve and concentration (% purity)	A-1293543.74 Lots: 99216-70 (62.4%), 99493-84 (59.8%), 99493-84 (60.4%), ABBV-1471-25 (63.0%) A-1293543.0 Lots: RSFT97324 (97.2%)	
Validated assay range	0.0503 to 102 ng/mL	
Material used for QCs and concentration (% purity)	A-1293543.74 Lots: 99216-70 (62.4%), 99493-84 (59.8%), 99493-84 (60.4%), ABBV-1471-25 (63.0%) A-1293543.0 Lots: RSFT97324 (97.2%)	
Minimum required dilutions (MRDs)	NA	NA
Source and lot of reagents	NA	NA
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$	
Validation parameters	Method Validation Summary	A-1293543 (upadacitinib)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# std calibrators from LLOQ to ULOQ	8 (R&D/12/654: Table 1)
	% bias from LLOQ to ULOQ	-11.6 to 5.2% (R&D/12/654: Table 1)
	%CV from LLOQ to ULOQ	2.1 to 5.1% (R&D/12/654: Table 1)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	% bias in 5 QCs	-7.4 to 11.3% (R&D/12/654: Tables 3-5)
	Inter-batch %CV	≤ 7.4% (R&D/12/654: Tables 3-5)
	Total Error (TE)	NA

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

	A-1293543 (upadacitinib)
Selectivity & matrix effect	6 lots; 0.0% of LLOQ PA (R&D/12/654: Table 6) 6 lots; 0.0% of LLOQ PA (R&D/18/1039: Table 14) 6 lots, 2 concentrations; -12.4 to 14.2% bias (R&D/12/654: Table 7)
Interference & specificity	No interference from methotrexate, ketoconazole, rifampicin, atorvastatin, dextromethorphan, levonorgestrel, midazolam, caffeine, S- & R-warfarin, omeprazole, rosuvastatin, ethinylestradiol and ABBV-105 (R&D/16/0683: Tables 12-18)
Hemolysis effect	1 lot, 2 concentrations: -7.6 to -0.7% bias (R&D/16/0683: Table 19) Selectivity: 2 lots, 1 concentration: 0.0% of LLOQ PA (R&D/18/1039: Tables 10, 15) Matrix Factor: 2 lots, 2 concentrations: inter-lot CV <0.5% (R&D/18/1039: Table 19) 2 lots, 2 concentrations: -10.9 to -3.9% bias (R&D/18/1039: Table 27)
Lipemic effect	1 lot, 2 concentrations: -3.0 to -2.1% bias (R&D/16/0683: Table 20) Selectivity: 2 lots, 1 concentration: 0.0% of LLOQ PA (R&D/18/1039: Tables 11, 16) Matrix Factor: 2 lots, 2 concentrations: inter-lot CV ≤ 2.3% (R&D/18/1039: Table 20) 2 lots, 2 concentrations: -3.3 to 2.3% bias (R&D/18/1039: Table 28)
Dilution linearity & hook effect	A1293543MPLAVal Runs 15, 24, 39, 44: -2.3 to 1.3% bias
Bench-top/process stability	45 h RT plasma stability: 2.3 to 2.9% bias, CV ≤ 13.3% (A1293543MPLAVal Run 44) 167 h 4°C run storage stability: 8.4 to 10.9% bias; (R&D/16/0683: Table 25)
Freeze-Thaw stability (-20°C)	At F/T 7cycles, -7.0 to -2.9% bias (R&D/18/1039: Table 29)
Long-term storage	1615 days at -20°C; -2.0 to 4.8% bias (R&D/18/1039: Table 31) 244 days at -70°C; 6.5 to 14.2% bias (R&D/16/0683: Table 23)
Parallelism	NA
Carry over	10.7% of LLOQ PA following 1st blank after ULOQ (R&D/18/1039: Table 21) 0.0% of LLOQ PA following 2nd blank after ULOQ (R&D/18/1039: Table 23)

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

付録 C. 試験内バリデーション成績

	Method Performance in:	Clinical Study M15-340	Clinical Study M15-878	Clinical Study M16-049
	Study Report ID	m15340-analytical-plasma	m15878-analytical-plasma	m16049-analytical-plasma
Analyte		A-1293543	A-1293543	A-1293543
Assay passing rate	accepted runs/total runs	14/16 Section 4.11	30/32 Section 4.12	15/15 Section 4.11
Standard curve performance	x to y% bias < x% CV	-11.7 to 8.8%; ≤ 5.8%; Tables 1-4	-3.3 to 3.3%; ≤ 6.3%; Table 1	-2.4 to 4.6%; ≤ 8.5%; Tables 1-2
QC performance	x to y% bias; < x% CV	-11.0 to 1.5% ≤ 12.2%; Tables 11-14	-2.2 to -1.2% ≤ 9.3%; Table 3	-2.5 to 2.5% ≤ 6.2%; Tables 5-6
Method reproducibility	# study samples % study samples; # passed	770 10.5% 61/81 Section 4.5	3296 12.5% 406/413 Section 4.5	345 13.6% 45/47 Section 4.5
Study sample analysis/stability	maximum sample storage validated LTS	796 d at -20°C or colder Section 4.6 1615 d at -20°C†	119 d at -20°C Section 4.6 1615 d at -20°C†	1079 d at -20°C Section 4.6 1615 d at -20°C†
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# calibrators; % bias %CV	8 -11.6 to 5.2% 2.1 to 5.1%	8 -11.6 to 5.2% 2.1 to 5.1%	8 -11.6 to 5.2% 2.1 to 5.1%

LTS = long term stability

† LTS data from R&D/18/1039: Table 31

Method Performance in:		Clinical Study M16-552	Clinical Study M20-017
Study Report ID		m16552-analytical-plasma	m20017-analytical-plasma
Analyte		A-1293543	A-1293543
Assay passing rate	accepted runs/total runs	6/6 Section 4.12	55/58 Section 4.12
Standard curve performance	x to y% bias < x% CV	-2.1 to 2.9%; ≤ 6.7%; Table 1	-1.7 to 2.3% ≤ 5.3%; Table 1
QC performance	x to y% bias; < x% CV	6.8 to 9.3% ≤ 7.9%; Table 3	-0.6 to 3.2% ≤ 6.9%; Table 3
Method reproducibility	# study samples % study samples; # passed	Not performed	5088 12.5% 635/637 Section 4.5
Study sample analysis/stability	maximum sample storage validated LTS	35 d at -20°C Section 4.6 1615 d at -20°C†	97 d at -20°C Section 4.6 1615 d at -20°C†
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# calibrators; % bias %CV	8 -11.6 to 5.2% 2.1 to 5.1%	8 -11.6 to 5.2% 2.1 to 5.1%

LTS = long term stability

† LTS data from R&D/18/1039: Table 31

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 小児患者を対象とした第 I 相試験 5
2.7.2.2.1.1 M15-340 試験：pcJIA 患者を対象としたウパダシチニブの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する非盲検反復投与試験 5
2.7.2.2.1.2 M16-049 試験：重症の小児 AD 患者を対象としたウパダシチニブの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する非盲検反復投与試験 7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.3.1 小児被験者におけるウパダシチニブの母集団薬物動態 9
2.7.2.3.2 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 11
2.7.2.3.2.1 患者集団の影響 11
2.7.2.3.2.2 体重の影響 13
2.7.2.3.2.3 年齢，人種及び性別の影響 15
2.7.2.3.2.4 肝機能障害の影響 16
2.7.2.3.2.5 腎機能障害の影響 17
2.7.2.3.2.6 pcJIA 患者における併用薬の影響 17
2.7.2.3.3 pcJIA 患者と成人 RA 患者におけるウパダシチニブ曝露量の比較 17
2.7.2.3.4 pcJIA 患者におけるウパダシチニブの有効性のシミュレーション解析 19
2.7.2.3.5 母集団薬物動態及びシミュレーション解析の結論並びに小児用量案の妥当性 23

表一覧

表 2.7.2-1. pcJIA 患者に対するウパダシチニブの用法・用量（案） 4
表 2.7.2-2. pcJIA 患者におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）（M15-340 試験） 6
表 2.7.2-3. 小児 AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）（M16-049 試験） 8
表 2.7.2-4. 小児におけるウパダシチニブ薬物動態の最終パラメータ推定値 10
表 2.7.2-5. モデルから推定された pcJIA 患者に小児用量を投与したときのウパダシチニブ血漿中曝露量（日本人と外国人で層別） 16

表 2.7.2-6. モデルから推定されたウパダシチニブ血漿中曝露量（成人 RA 患者と体重別の pcJIA 患者の比較） 18
表 2.7.2-7. モデルから推定されたウパダシチニブ血漿中曝露量（成人 RA 患者と年齢別の pcJIA 患者の比較） 18

図一覧

図 2.7.2-1. 小児における年齢及び体重別のウパダシチニブ濃度の予測補正視覚的予測検証（Prediction-Corrected Visual Predictive Checks） 11
図 2.7.2-2. モデルから推定された成人 RA 患者，成人 PsA 患者及び成人 AD 患者（青少年 AD 患者を含む）におけるウパダシチニブ血漿中曝露量 12
図 2.7.2-3. pcJIA 患者と小児 AD 患者のウパダシチニブ薬物動態の比較 13
図 2.7.2-4. 小児における母集団薬物動態解析に基づくウパダシチニブの見かけの経口クリアランス（事後推定値）と体重との関係 14
図 2.7.2-5. 小児における母集団薬物動態解析に基づくウパダシチニブの見かけの分布容積（事後推定値）と体重との関係 15
図 2.7.2-6. pcJIA 患者及び小児 AD 患者におけるウパダシチニブ薬物動態に対する年齢の影響 16
図 2.7.2-7. モデルから推定されたウパダシチニブ血漿中曝露量（成人 RA 患者と体重別及び年齢別の pcJIA 患者の分布） 19
図 2.7.2-8. 成人 RA 患者と比較した pcJIA 患者の曝露-反応シミュレーション 21
図 2.7.2-9. 年齢で層別化した pcJIA 患者の曝露-反応シミュレーション 22
図 2.7.2-10. 成人 RA 患者及び pcJIA 患者における有効性の曝露-反応シミュレーションによる非劣性の評価 23

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
AD	atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours after dosing	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{24,ss}$	area under the plasma concentration time curve from time 0 to 24 hours at steady state	定常状態における 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回投与
BMI	Body Mass Index	体格指数
C_{avg}	average plasma concentration over a dosing interval	投与間隔中の平均血漿中濃度
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C_{min}	concentration at the end of the dosing interval	投与間隔の終点における濃度
CR	clinical remission	臨床的寛解
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
JAK	Janus activated kinase	ヤヌスキナーゼ
LDA	Low Disease Activity	低疾患活動性
pcJIA	polyarticular course juvenile idiopathic arthritis	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
pJIA	polyarticular juvenile idiopathic arthritis	多関節炎型若年性特発性関節炎
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
QD	quaque die	1 日 1 回投与
Q/F	apparent distribution clearance	見かけの分布クリアランス
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
Vc/F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントにおける見かけの分布容積
Vp/F	apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

ウパダシチニブは，複数の炎症性疾患の治療薬として開発中で，経口投与可能な選択的かつ可逆的なヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害剤である。ヒト細胞アッセイにおいて，ウパダシチニブは，JAK2 及び JAK3 と比較して，JAK1 をより強力に阻害する[1]。

ウパダシチニブは，関節リウマチ（以下「RA」），乾癬性関節炎（以下「PsA」），強直性脊椎炎，アトピー性皮膚炎（以下「AD」），潰瘍性大腸炎，クローン病，巨細胞性動脈炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を適応症として承認されている。また，2 歳以上の小児患者における多関節炎型若年性特発性関節炎（polyarticular juvenile idiopathic arthritis［pJIA］）及び PsA に対して米国で承認されている。更に，高安動脈炎，化膿性汗腺炎，非分節型尋常性白斑，円形脱毛症，全身性エリテマトーデス及び複数の小児適応症に対しても開発中である。

本項では，RA の若年型と考えられる多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下「pcJIA」）に対するウパダシチニブの開発及び申請に関連する臨床薬理試験及び解析の概要を示す。

pcJIA 患者に対するウパダシチニブの申請用法・用量（案）は，表 2.7.2-1 に示すように，15 mg 錠剤を 1 日 1 回（以下「QD」）又は経口液剤を 1 日 2 回（以下「BID」）経口投与する体重区分別の用法・用量である。経口液剤は，小児患者の体重に応じた投与を可能にするために開発された。また，本申請用法・用量（案）は，既に承認されている 15 mg 錠剤を成人に QD 投与したときと同程度のウパダシチニブ血漿中曝露量が得られるように設定した。

表 2.7.2-1. pcJIA 患者に対するウパダシチニブの用法・用量（案）

通常，ウパダシチニブとして，表のとおり体重に応じ，経口投与する。

体重	錠剤	内用液
10 kg 以上 20 kg 未満	-	3 mL (3 mg)を 1 日 2 回
20 kg 以上 30 kg 未満	-	4 mL (4 mg)を 1 日 2 回
30 kg 以上	15 mg を 1 日 1 回	6 mL (6 mg)を 1 日 2 回

ウパダシチニブを単回及び反復投与したときの薬物動態，吸収，分布，代謝及び排泄，薬物相互作用及び特別な患者集団における薬物動態の評価を目的とした第 I 相試験の結果は，RA の承認申請時に提出している。

pcJIA に対するウパダシチニブの臨床開発では，2 歳以上 18 歳未満の pcJIA 患者を対象とした，ウパダシチニブの薬物動態，安全性及び忍容性を検討する第 I 相試験（M15-340 試験）が実施されており，現在継続中である。pcJIA 患者における有効性は，pcJIA 患者を対象とした第 III 相試験を実施しない代わりに，成人 RA 患者の有効性を外挿している。RA と pcJIA の臨床症状，疾患経過及び治療効果の類似性を考慮すると，ウパダシチニブの曝露-反応関係は成人 RA 患者と pcJIA 患者で同様であると予想される。したがって，成人 RA 患者において最適な有効性を示す

とされたウパダシチニブの血漿中曝露量は，pcJIA 患者においても最適な有効性を示すと期待される。

pcJIA に対する有効性の外挿を裏付けるため，M15-340 試験及び M16-049 試験（2 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態，安全性及び忍容性を検討する第 I 相試験）から得られたウパダシチニブの薬物動態データを用いた。両試験のデータは，pcJIA に対するウパダシチニブの小児用量に関する情報を得るため，母集団薬物動態解析に含めた。また，pcJIA におけるウパダシチニブの有効性を推定し，有効性の外挿アプローチを更に裏付けるため，過去に開発した成人 RA における曝露-反応モデル（R&D/18/0628）を利用し，小児集団に適応させたシミュレーション解析を実施した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では，pcJIA 患者におけるウパダシチニブの申請用法・用量を裏付けるために実施した，pcJIA 患者を対象とした第 I 相試験（M15-340 試験）及び小児 AD 患者を対象とした第 I 相試験（M16-049 試験）の要約を示す。RA 患者と AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態の類似性を考慮し，小児 AD 患者を対象とした第 I 相試験からの薬物動態データも，pcJIA におけるウパダシチニブの薬物動態評価に関する追加情報を提供するために含まれている。

2.7.2.2.1 小児患者を対象とした第 I 相試験

2.7.2.2.1.1 M15-340 試験：pcJIA 患者を対象としたウパダシチニブの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する非盲検反復投与試験

目的及びデザイン：本試験は，2 歳以上 18 歳未満の pcJIA 患者を対象とした第 I 相，反復投与，非盲検試験であり，3 つのパートで構成される。パート 1 では，pcJIA 患者にウパダシチニブを反復投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性，並びに小児患者におけるウパダシチニブ経口液剤の嗜好性を評価した。パート 2 では，パート 1 を完了した被験者の長期安全性及び忍容性を評価した。パート 3 は，pcJIA 患者におけるウパダシチニブの長期安全性及び忍容性を評価する追加安全性コホートであった。パート 1 では，非盲検下で被験者にウパダシチニブの低用量又は高用量を体重区分別に 7 日間投与した。低用量及び高用量は，小児被験者のウパダシチニブ血漿中曝露量が，成人被験者にそれぞれ 15 mg 及び 30 mg 錠を投与したときの血漿中曝露量と同程度になるようにデザインした。パート 2 及び 3 では，非盲検下で低用量のウパダシチニブを投与した。

結果及び結論：pcJIA 患者 49 例にウパダシチニブを反復投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に示す。ウパダシチニブの最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）は，錠剤（QD）及び経口液剤（BID）の投与後それぞれ約 3 時間及び 1 時間に到達した。定常状態における C_{max} とトラフ濃度（以下「C_{trough}」）の比から算出したウパダシチニブの functional half life（$t_{1/2}$）は，錠剤及び経口液剤でそれぞれ約 5 時間及び 2 時間であり，異なる年齢集団間で一

致していた。pcJIA 患者におけるウパダシチニブの見かけの経口クリアランスは，体重の増加に伴う増加が認められた。

表 2.7.2-2. pcJIA 患者におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）（M15-340 試験）

	12 to < 18 years		6 to < 12 years			2 to < 6 years
	Cohort 1 Low Dose QD (N = 9)	Cohort 2 High Dose QD (N = 9)	Cohort 3 Low Dose QD (N = 12)	Cohort 3 Low Dose BID (N = 7)	Cohort 3 Low Dose Total[g] (N = 19)	Cohort 5 Low Dose BID (N = 12)[i]
Pharmacokinetic Parameters (units)						
C_{max} (ng/mL)	35.1 (37.2, 35)	69.8 (71.2, 19)	46.9 (52.3, 46)	58.9 (62.5, 35)	51.0 (56.1, 41)	46.6 (55.8, 56)
T_{max}[a] (h)	3.0 (1.0 – 6.0)	4.0 (2.0 – 6.0)	3.0 (1.0 – 6.0)	1.0 (0.5 – 1.0)	--	1.0 (0.5 – 2.0)
Functional $t_{1/2}$[b] (h)	5.53 (1.77)[e]	4.79 (1.12)	5.20 (0.949)[f]	2.39 (0.277)	--	2.33 (0.351)[j]
AUC_{tau}[c] (ng•h/mL)	269 (282, 32)[e]	553 (572, 26)	318 (351, 41)[f]	198 (209, 36)	--	184 (217, 61)[j]
AUC_{0-24}[c] (ng•h/mL)	269 (282, 32)[e]	553 (572, 26)	318 (351, 41)[f]	397 (417, 36)	346 (377, 39)[h]	369 (433, 61)[j]
CL_{ss}/F (L/h)	55.7 (58.2, 32)[e]	46.5 (49, 38)	41.6 (46.7, 67)[f]	19.7 (20.2, 25)	--	15.0 (16.8, 49)[j]
Bioavailability-Adjusted CL_{ss}/F[d] (L/h)	38.1 (39.8, 32)[e]	31.8 (33.5, 38)	28.5 (32.0, 67)[f]	19.7 (20.2, 25)	24.7 (27.4, 65)[h]	15.0 (16.8, 49)[j]
C_{trough} (ng/mL)[k]	1.68 (2.07, 52)[e]	2.17 (2.68, 59)	2.02 (2.37, 54)[f]	1.81 (2.00, 58)	--	1.38 (1.71, 70)[j]
C_{min} (ng/mL)	1.46 (1.83, 59)[e]	2.19 (2.92, 82)	1.56 (1.95, 67)[f]	1.81 (2.00, 58)	--	1.94 (2.95, 107)[j]

AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours after dosing; AUC_{tau} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the end of the dosing interval; CL_{ss}/F = apparent oral clearance at steady state; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; C_{min} = minimum plasma concentration

a. Median (minimum through maximum).

b. Harmonic mean (pseudo-standard deviation).

c. For QD regimens, $AUC_{tau} = AUC_{0-24}$; for BID regimens, $AUC_{tau} = AUC_{0-12}$ and $AUC_{0-24} = AUC_{0-12} \times 2$.

d. CL_{ss}/F adjusted for the difference in bioavailability between formulations. For extended-release QD regimens, bioavailability-adjusted $CL_{ss}/F = 0.684 * CL_{ss}/F$; for immediate-release BID regimens, bioavailability-adjusted $CL_{ss}/F = CL_{ss}/F$.

e. N = 8; concentration at 24 hour was missing and the elimination phase rate constant could not be determined for one subject.

f. N = 11; concentration at 24 hour was missing and the elimination phase rate constant could not be reliably estimated for one subject.

g. QD and BID regimens summarized together.

h. N = 18; concentration at 24 hour was missing and the elimination phase rate constant could not be reliably estimated for one subject.
i. One subject was excluded for receiving an incorrect dose during the entire Part 1 period, and another subject that did not receive a dose on Day 7 due to an adverse event of vomiting was also excluded.
j. N = 10; concentrations at 12 hour was missing and the elimination phase rate constant could not be determined or reliably estimated for two subjects.
k. Includes estimated C_{trough} based on elimination half-life.

Cross reference: M15-340 Interim 2 Clinical Study Report (CSR) Table 17

2.7.2.2.1.2 M16-049 試験：重症の小児 AD 患者を対象としたウパダシチニブの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する非盲検反復投与試験

目的及びデザイン：本試験は，2 歳以上 12 歳未満の重症の AD 小児患者を対象とした 2 つのパートからなる第 I 相，反復投与，非盲検試験である。パート 1 では，重症の小児 AD 患者にウパダシチニブを反復投与したときの薬物動態，活性，安全性及び忍容性，並びに小児患者におけるウパダシチニブ経口液剤の嗜好性を評価した。パート 2 では，パート 1 を完了した被験者の長期安全性及び忍容性を評価した。パート 1 では，非盲検下で被験者にウパダシチニブの低用量又は高用量を体重区分別に 7 日間投与した。パート 2 では，非盲検下で低用量のウパダシチニブを投与した。低用量及び高用量は，小児被験者のウパダシチニブ血漿中曝露量が，成人被験者にそれぞれ 15 mg 及び 30 mg 錠を投与したときの血漿中曝露量と同程度になるようにデザインした。本試験には 35 例を組み入れ，32 例が薬物動態評価の対象となった。

結果及び結論：重症小児 AD 患者にウパダシチニブを反復投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-3. 小児 AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）（M16-049 試験）

Pharmacokinetic Parameter (units)	6 to < 12 years (N = 17)			2 to < 6 years (N = 15)
	Cohort 1			Cohort 3
Low Dose	BID Solution (N = 5)	QD Tablet (N = 4)	Total[d] (N = 9)	BID Solution (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	24.7 (27.9, 53.1)	47.7 (57.2, 71.5)	33.1 (40.9, 76.4)	35.9 (46.6, 97.3)
T_{max}[a] (h)	1.00 (0.500, 1.92)	3.12 (1.00, 4.05)	--	2.00 (1.00, 4.07)
Functional $t_{1/2}$[b] (h)	3.39 (1.70)	5.06 (1.70)	--	2.21 (1.05)[f]
AUC_{tau}[c] (ng•h/mL)	111 (122, 52.0)	284 (290, 22.9)	--	146 (195, 102)[f]
AUC_{0-24}[c] (ng•h/mL)	222 (244, 52.0)	284 (290, 22.9)	248 (265, 38.4)	293 (391, 102)[f]
CL_{ss}/F (L/h)	19.5 (20.3, 30.1)	31.4 (34.0, 47.5)	--	14.1 (17.5, 61.3)[f]
CL_{ss}/F_adj (L/h)[e]	19.5 (20.3, 30.1)	21.5 (23.3, 47.5)	20.4 (21.6, 37.9)	14.1 (17.5, 61.3)[f]
C_{trough} (ng/mL)	2.12 (6.24, 177)	1.78 (1.92, 44.0)	--	0.909 (2.31, 176)[f]
C_{min} (ng/mL)	1.60 (2.02, 68.7)	2.03 (3.00, 114)	--	0.846 (1.27, 87.3)
	Cohort 2			Cohort 4
High Dose	BID Solution (N = 3)	QD Tablet (N = 5)	Total[d] (N = 8)	BID Solution (N = 7)
C_{max} (ng/mL)	43.2 (46.8, 42.7)	154 (166, 50.1)	95.5 (121, 73.2)	108 (129, 57.9)
T_{max}[a] (h)	2.00 (0.250, 4.00)	2.00 (0.567, 3.38)	--	0.500 (0.317, 1.08)
Functional $t_{1/2}$[b] (h)	2.12 (0.414)	4.00 (1.07)	--	2.16 (0.629)
AUC_{tau}[c] (ng•h/mL)	174 (178, 25.4)	675 (687, 21.1)	--	326 (358, 39.0)
AUC_{0-24}[c] (ng•h/mL)	348 (356, 25.4)	675 (687, 21.1)	526 (563, 37.2)	652 (716, 39.0)
CL_{ss}/F (L/h)	23.0 (23.6, 27.2)	38.7 (41.9, 37.4)	--	18.4 (21.3, 70.6)
CL_{ss}/F_adj (L/h)[e]	23.0 (23.6, 27.2)	26.5 (28.7, 37.4)	25.1 (26.8, 34.4)	18.4 (21.3, 70.6)
C_{trough} (ng/mL)	0.863 (0.970, 58.3)	2.41 (2.76, 51.3)	--	2.32 (2.81, 64.4)
C_{min} (ng/mL)	0.863 (0.970, 58.3)	1.82 (2.92, 89.1)	--	4.58 (6.32, 88.6)

a. Median (minimum, maximum).

b. Harmonic mean (pseudo standard deviation).

c. For QD regimens, $AUC_{tau} = AUC_{0-24}$; for BID regimens, $AUC_{tau} = AUC_{0-12}$ and $AUC_{0-24} = AUC_{0-12} \times 2$.

d. BID oral solution and QD tablet regimens were summarized together for relevant parameters.

e. CL_{ss}/F adjusted for the difference in oral bioavailability between formulations. For QD tablet, oral bioavailability-adjusted $CL_{ss}/F = 0.684*CL_{ss}/F$; for BID oral solution, oral bioavailability-adjusted $CL_{ss}/F = CL_{ss}/F$.

f. N = 6; the elimination phase rate constant could not be calculated.

Cross reference: M16-049 CSR Table 9

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

小児被験者におけるウパダシチニブの薬物動態は，2 つの第 I 相試験（M15-340 試験及び M16-049 試験）のデータを用いた母集団薬物動態解析により検討した（R&D/22/1451）。その母集団薬物動態解析結果を 2.7.2.3.1 項に，小児被験者に小児用量を投与したときのモデルから推定したウパダシチニブ血漿中曝露量と成人 RA 患者に既承認の 15 mg 錠を投与したときとの比較を 2.7.2.3.3 項に示す。pcJIA 患者と小児 AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態の比較は，AD 申請時に提出した母集団薬物動態解析結果（R&D/20/0641）に基づく成人 AD 患者と成人 RA 患者の比較とともに，2.7.2.3.2.1 項に示す。また，曝露量の比較に加えて，成人 RA 患者において確立された曝露-反応モデル（R&D/18/0628：RA 申請時に提出済み）を利用したシミュレーション解析を実施し，pcJIA 患者に小児用量を投与したときのモデルから推定したウパダシチニブの有効性を，成人 RA 患者に既承認の 15 mg 錠を投与したときと比較した（R&D/22/1711，2.7.2.3.4 項）。

2.7.2.3.1 小児被験者におけるウパダシチニブの母集団薬物動態

小児におけるウパダシチニブの薬物動態は，pcJIA 及び AD の小児被験者から得られたデータを用い，成人被験者（健康被験者及び RA，PsA 及び AD 患者）からの情報を事前情報として利用して（ベイジアンアプローチ）母集団薬物動態解析を実施し，検討した（R&D/22/1451）。

小児被験者におけるウパダシチニブの薬物動態は，経口液剤では 1 次吸収，錠剤では 0 次及び 1 次混合吸収，並びに線形 1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデルによって適切に記述された。

ベイジアンアプローチを適用するため，成人モデルでの共変量であったウパダシチニブの見かけの経口クリアランス（以下「CL/F」）及び中央コンパートメントの分布容積（以下「Vc/F」）に対する体重を小児モデルの共変量として含めた。また，小児における体重の影響を適切に評価するために，これらの係数には成人における弱い事前分布（weak adult priors）を適用した。更に，CL/F で推定した体重の影響を見かけの分布クリアランス（apparent distribution clearanc，以下「Q/F」）に，Vc/F で推定していた体重の影響を見かけの末梢分布容積（以下「Vp/F」）に含めた。CL/F（及び Q/F）及び Vc/F（及び Vp/F）に対する体重の指数は，それぞれ 0.39 及び 0.54 と推定された。小児におけるウパダシチニブ CL/F 及び Vc/F の個体間変動（以下「IIV」）は，それぞれ 39%及び 63%と推定された。ウパダシチニブの薬物動態パラメータに対する体重の影響を考慮すると，小児の年齢（2 歳まで）はウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また，pcJIA 及び小児 AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態は一致していた。

最終モデルにおける薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2-4 に示す。このモデルにより，検討した種々の小児の年齢及び体重範囲におけるウパダシチニブの薬物動態が適切に特徴付けられた（図 2.7.2-1）。

表 2.7.2-4. 小児におけるウパダシチニブ薬物動態の最終パラメータ推定値

Parameter	Population Estimate	%RSE	95% Confidence Interval
CL/F (L/h)	41.8	1.52	(40.6, 43.1)
Vc/F (L)	158	1.61	(153, 163)
Extended-Release Ka (1/h)	0.0571	4.62	(0.0521, 0.0625)
Extended-Release Absorption Lag Time (h)	0.152	7.08	(0.132, 0.174)
Fraction of Extended-Release Dose Absorbed through Zero-Order Process	0.720	1.69	(0.695, 0.743)
Zero-Order Absorption Duration (h)	3.33	1.54	(3.23, 3.43)
Bioavailability of the Immediate-Release Solution Formulation Relative to the Immediate-Release Capsule Formulation	1.17	Fixed	--
Bioavailability of the Extended-Release Tablet Formulation Relative to the Immediate-Release Capsule Formulation	0.756	1.33	(0.737, 0.776)
Q/F (L/h)	3.26	5.46	(2.93, 3.63)
Vp/F (L)	68.6	6.69	(60.2, 78.2)
Covariate Exponent of Body Weight on Vc/F[a]	0.538	11.7	(0.415, 0.662)
Covariate Exponent of Body Weight on CL/F[b]	0.388	11.1	(0.303, 0.472)
Immediate-Release[c] Ka (1/h)	3.66	22.2	(2.38, 5.63)
Immediate-Release[c] Absorption Lag Time (h)	0.174	5.61	(0.156, 0.194)
Parameter	**Population Estimate**	**%RSE**	**%Shrinkage**
IIV on CL/F (%CV)	0.141 (38.9)	17.7	6.18
IIV on Vc/F (%CV)	0.336 (63.2)	19.2	8.89
IIV on Extended-Release Ka (%CV)	0.385 (68.6)	9.12	25.6
IIV on Immediate-Release Ka (%CV)	1.28 (161)	29.2	17.4
Proportional Error Phase 1, SD (%CV)	0.198 (44.5)	7.05	--
Additive Error, SD (ng/mL)	0.0245	Fixed	--

CV = coefficient of variation; Ka = absorption rate constant; SD = standard deviation

a. The same body weight effect was estimated for Vp/F.

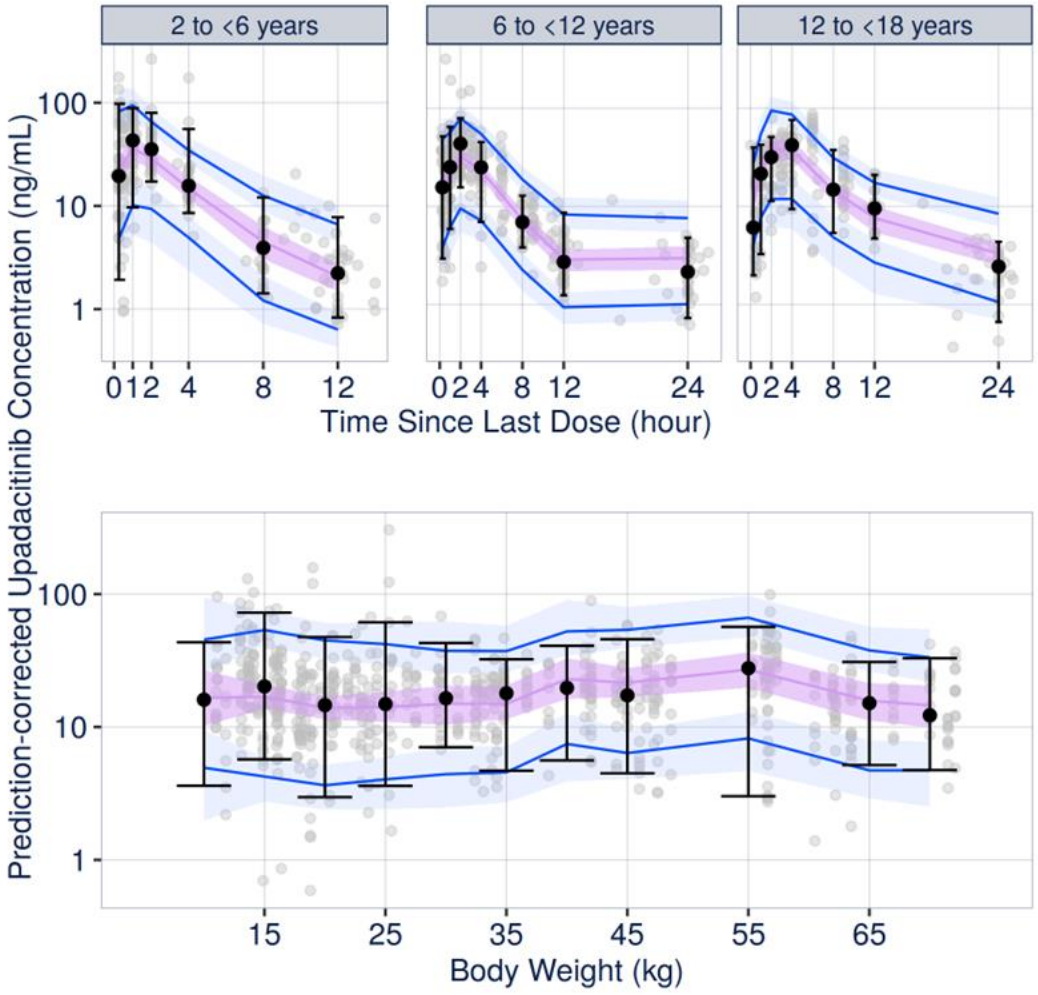
b. The same body weight effect was estimated for Q/F.

c. The immediate-release Ka and absorption lag time represent the estimates for the oral solution formulation.

%RSE was calculated as the standard error divided by the estimate multiplied by 100, %CV was calculated as SQRT(exp(ω^2)-1)*100. Shrinkage was calculated as (1-sd(eta)/ω)*100, with non-influential etas removed.

Cross reference: R&D/22/1451 Table 6

図 2.7.2-1. 小児における年齢及び体重別のウパダシチニブ濃度の予測補正視覚的予測検証（Prediction-Corrected Visual Predictive Checks）



The blue lines represent the 90% prediction interval (PI) of the model, the shaded blue areas are the associated 90% confidence intervals (CIs) of the 5th and 95th percentiles of simulated concentrations. The purple line represents the predicted median and the purple shaded area is its 90% CI. The black points and error bars represent the median and 90% inter-percentile range (5th to 95th percentile) of the observed data, respectively. Grey circles denote observed concentrations.

Cross reference: R&D/22/1451 Figure 4

2.7.2.3.2 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

2.7.2.3.2.1 患者集団の影響

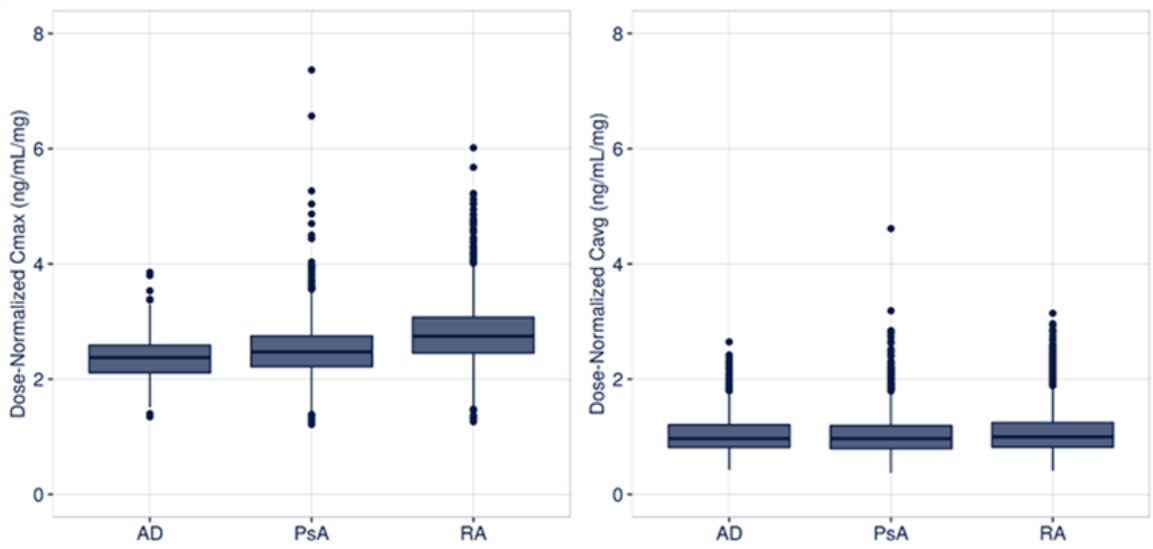
ウパダシチニブの薬物動態は，成人 RA 患者と成人 AD 患者で類似しており（R&D/20/0641：AD 申請時に提出済み），pcJIA 患者と小児 AD 患者でも類似していた。患者集団間でのウパダ

シチニブの薬物動態の類似性は，成人 RA 患者と成人 PsA 患者でのウパダシチニブの薬物動態の類似性を示した過去の解析結果とも一致していた（R&D/19/1199：PsA 申請時に提出済み）。以前に提出した母集団薬物動態解析（R&D/18/0165：RA 申請時に提出済み，R&D/19/1199，R&D/20/0641）から得られた，用量で標準化したウパダシチニブの血漿中曝露量（C_{max} 及び C_{avg}）を視覚的に比較したところ，成人 RA 患者，成人 PsA 患者及び成人 AD 患者でウパダシチニブ曝露量が同程度（中央値で 25%以内）であることが確認された（図 2.7.2-2）。

成人 RA 患者と成人 AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態が類似していることと同様に，pcJIA 患者と小児 AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態は類似しており，これはウパダシチニブの CL/F 及び Vc/F の個体間変動の分布がこれら 2 つの集団間で類似していることによって示された（図 2.7.2-3）。

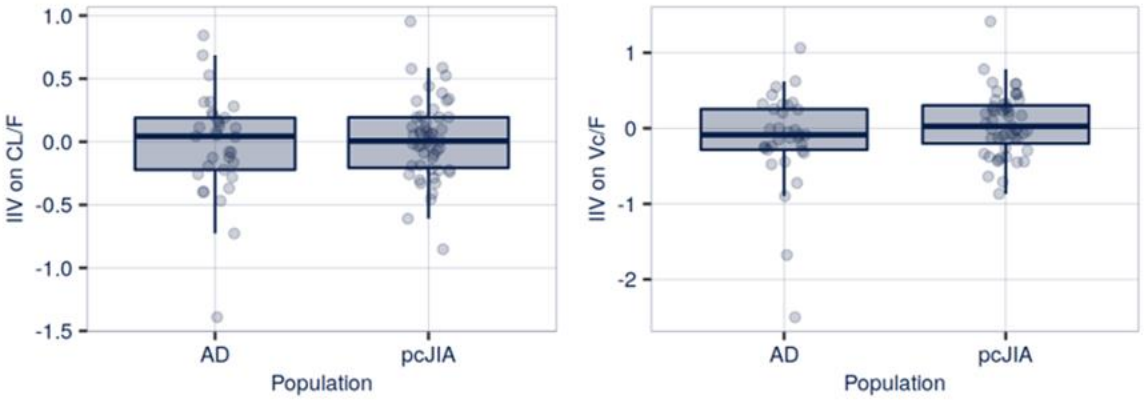
以上の成人及び小児における評価より，患者集団はウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。

図 2.7.2-2. モデルから推定された成人 RA 患者，成人 PsA 患者及び成人 AD 患者（青少年 AD 患者を含む）におけるウパダシチニブ血漿中曝露量の比較



Note: Only subjects taking the extended-release tablet formulation were included in the plots.
Cross reference: R&D/18/0165, R&D/19/1199, R&D/20/0641

図 2.7.2-3. pcJIA 患者と小児 AD 患者のウパダシチニブ薬物動態の比較

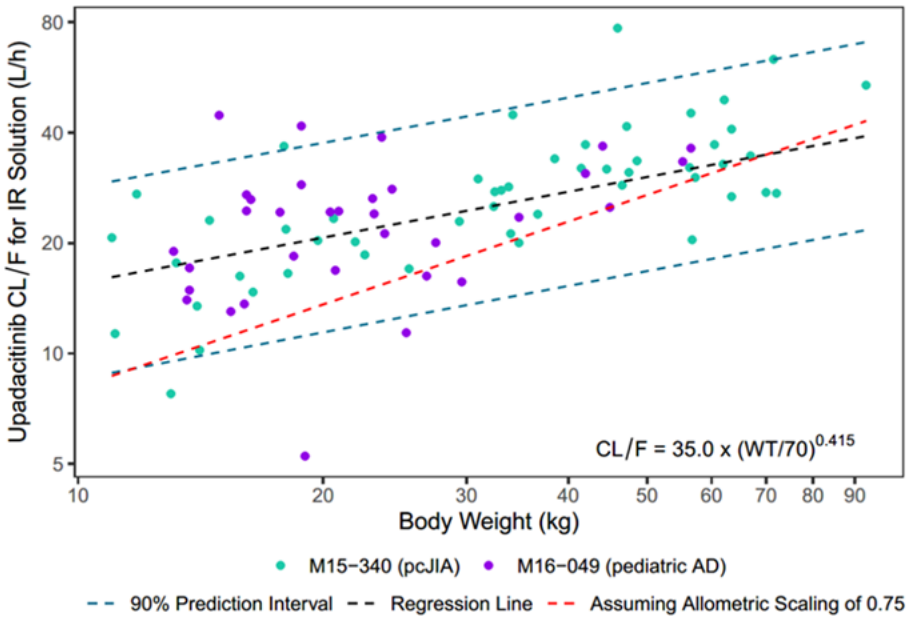


Cross reference: R&D/22/1451 Figure 5

2.7.2.3.2.2 体重の影響

小児集団では，体重は見かけのクリアランス（CL/F 及び Q/F）及び分布容積（Vc/F 及び Vp/F）パラメータに対する有意な共変量であり，推定指数はそれぞれ 0.39 及び 0.54 であった（表 2.7.2-4）。なお，それぞれの典型的な指数である 0.75 及び 1.0 よりも小さかった（図 2.7.2-4 及び図 2.7.2-5）。この成績より，小児におけるウパダシチニブの血漿中曝露量を成人 RA 患者の目標血漿中曝露量と同程度にするためには，体重に基づく投与レジメン（表 2.7.2-1）が必要であると考えられた。

図 2.7.2-4. 小児における母集団薬物動態解析に基づくウパダシチニブの定常状態における見かけの経口クリアランス（事後推定値）と体重との関係

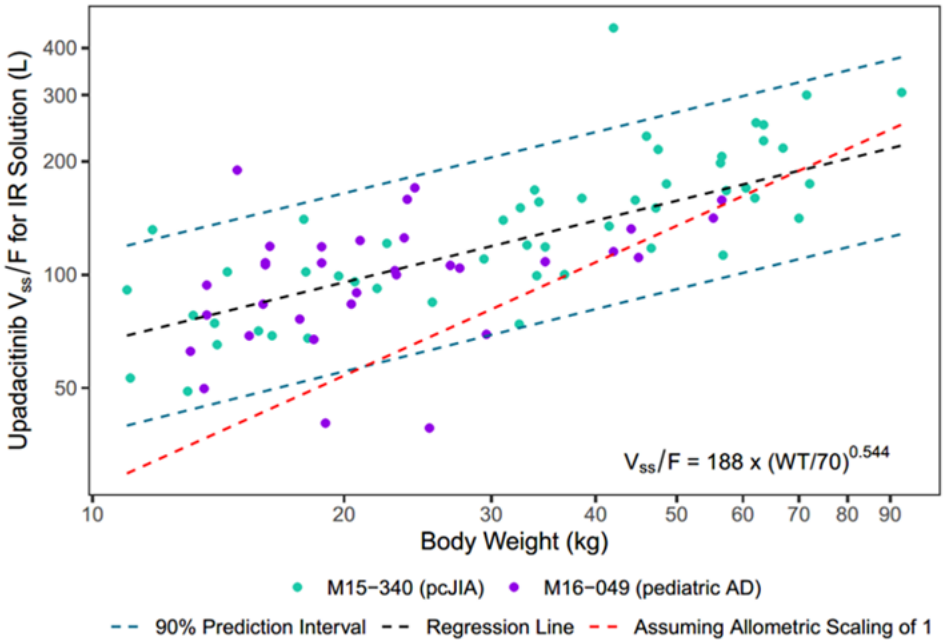


IR = immediate-release

Note: The apparent clearance was adjusted for bioavailability to the immediate-release solution. The intercept was fixed to the final estimate of CL/F [adjusted for body weight and immediate-release solution, calculated as $41.8\times(70/74)^{0.388}/1.17 = 35.0$] from the pediatric population pharmacokinetic analysis. Both axes are on logarithmic scale.

Cross reference: R&D/22/1451

図 2.7.2-5. 小児における母集団薬物動態解析に基づくウパダシチニブの見かけの分布容積（事後推定値）と体重との関係



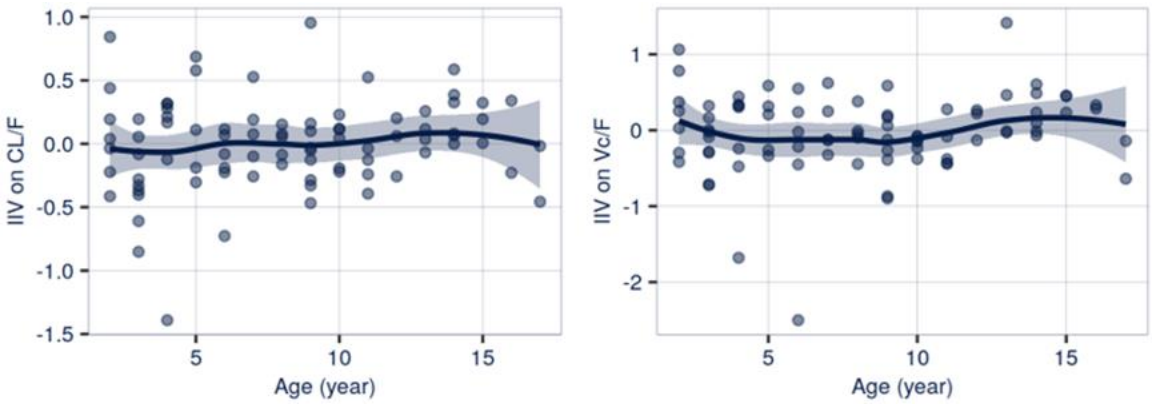
Note: The apparent clearance was adjusted for bioavailability to the immediate-release solution. Apparent steady-state volume of distribution (V_{ss}/F) was calculated as the sum of post-hoc V_c/F and V_p/F. The intercept was fixed to the sum of the final estimates of V_c/F and V_p/F [adjusted for body weight and immediate-release solution, calculated as $(158+68.6)\times(70/74)^{0.538}/1.17 = 188$] from the pediatric population pharmacokinetic analysis. Both axes are on logarithmic scale.

Cross reference: R&D/22/1451

2.7.2.3.2.3 年齢，人種及び性別の影響

体重の影響を考慮すると，小児におけるウパダシチニブ薬物動態に対する年齢の影響は認められなかった。このことは，CL/F 及び Vc/F におけるモデルで推定された個体間変動（IIV）が年齢に対してゼロの周りに均等に分布していることによって示された（図 2.7.2-6）。成人 RA 患者において，人種及び性別はウパダシチニブの薬物動態パラメータに臨床上意味のある影響を及ぼさなかった（R&D/18/0165：RA 申請時に提出済み）。したがって，これらの特性は pcJIA 患者におけるウパダシチニブの薬物動態にも影響を及ぼさないと予想される。M15-340 試験のパート 3 から得られたデータを含めて母集団薬物動態解析の追加解析（R&D/25/0393）を行ったところ，小児用量（表 2.7.2-1）で投与したときのウパダシチニブの血漿中曝露量は，日本人及び外国人の pcJIA 患者で同程度であり，両集団の差は 20%未満であった（表 2.7.2-5）。

図 2.7.2-6. pcJIA 患者及び小児 AD 患者におけるウパダシチニブ薬物動態に対する年齢の影響



Cross reference: R&D/22/1451 Figure 5

表 2.7.2-5. モデルから推定された pcJIA 患者に小児用量を投与したときのウパダシチニブ血漿中曝露量（日本人と外国人で層別）

Nationality	Number of Subjects	$AUC_{24,ss}$ (hr•ng/mL) Median (5^{th} to 95^{th} Percentile)	C_{avg} (ng/mL) Median (5^{th} to 95^{th} Percentile)	C_{max} (ng/mL) Median (5^{th} to 95^{th} Percentile)	C_{trough} (ng/mL) Median (5^{th} to 95^{th} Percentile)
Japanese	13	335 (247, 458)	13.9 (10.3, 19.1)	49.1 (34.4, 78.0)	2.82 (0.991, 4.72)
Non-Japanese	107	321 (183, 561)	13.4 (7.61, 23.4)	42.2 (21.3, 80.9)	2.44 (0.869, 6.71)

Cross reference: R&D/25/0393 Table 8

2.7.2.3.2.4 肝機能障害の影響

RA 申請時に提出した M13-539 試験において，軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する成人被験者にウパダシチニブ 15 mg を単回投与したときのウパダシチニブ薬物動態を評価している。M13-539 試験の結果及び RA 患者におけるウパダシチニブの安全性に関する曝露-反応解析（R&D/18/0628：RA 申請時に提出済み）の結果に基づき，軽度又は中等度の肝機能障害を有する成人 RA 患者に対するウパダシチニブの用量調整は特に必要とされていない。

小児におけるウパダシチニブの薬物動態に対する肝機能障害の影響は成人と同様であると考えられる。このことは，ウパダシチニブの代謝に寄与することが知られている 2 種類の代謝酵素（CYP3A 及び CYP2D6）が 2 歳までに成熟すること [2, 3]，並びに *in vitro* でウパダシチニブに対して活性を示した 2 種類のトランスポーター（P-gp 及び BCRP）が 1 歳までに成熟すること [4-

[8] から裏付けられる。したがって，軽度又は中等度の肝機能障害を有する pcJIA 患者にウパダシチニブを投与する場合も，用量調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.5 腎機能障害の影響

腎機能障害がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響は，RA 申請時に提出した M13-551 試験で評価している。M13-551 試験の結果及び RA 患者におけるウパダシチニブの安全性に関する曝露-反応解析（R&D/18/0628：RA 申請時に提出済み）の結果に基づき，軽度から高度の腎機能障害を有する成人 RA 患者に対するウパダシチニブの用量調節は特に必要とされていない。

小児におけるウパダシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響は成人と同様であると考えられる。このことは 1 歳までに腎機能が成熟することから裏付けられる [9, 10, 2]。したがって，軽度から高度の腎機能障害を有する pcJIA 患者にウパダシチニブを投与する場合も，用量調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.6 pcJIA 患者における併用薬の影響

併用薬の影響に関する評価は RA 申請時に提出済みである。小児におけるウパダシチニブと併用薬との薬物相互作用の影響は成人と同様であると推定される。このことは，ウパダシチニブの代謝に寄与することが知られている 2 種類の代謝酵素（CYP3A 及び CYP2D6）が 2 歳までに成熟すること [2, 3]，並びに *in vitro* でウパダシチニブに対して活性を示した 2 種類のトランスポーター（P-gp 及び BCRP）が 1 歳までに成熟すること [4-8] から裏付けられる。

2.7.2.3.3 pcJIA 患者と成人 RA 患者におけるウパダシチニブ曝露量の比較

確立された小児集団薬物動態モデルを用いて，小児用量（表 2.7.2-1）を 300 例の小児被験者に投与した際のウパダシチニブの薬物動態をシミュレーションした（R&D/22/1451）。これらの被験者の年齢及び体重分布は，米国疾病予防管理センター（CDC）の年齢ごとの体重分布に従った。得られた小児における血漿中曝露量のモデル推定値を，目標曝露量である成人 RA 患者に 15 mg 錠を投与したときの血漿中曝露量モデル推定値（300 例：第 III 相試験データからサンプリング）と比較した（図 2.7.2-7）。体重（表 2.7.2-6）又は年齢（表 2.7.2-7）で層別した小児被験者におけるモデル推定によるウパダシチニブ曝露量（定常状態における最高血漿中濃度［$C_{max,ss}$］及び定常状態における 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{24,ss}$］）の中央値は，いずれも成人 RA 被験者における曝露量の中央値の約 20%以内であり，提案の小児用量及び体重区分により，小児患者におけるウパダシチニブ血漿中曝露量は，目標曝露量である成人 RA 患者における血漿中曝露量と同程度になると推定された。これらの結果は，2 歳以上の pcJIA 患者における申請用法・用量を支持するものであった。

表 2.7.2-6. モデルから推定されたウパダシチニブ血漿中曝露量（成人 RA 患者と体重別の pcJIA 患者の比較）

Dose Level	Body Weight Group	$AUC_{24,ss}$ (ng hr/mL) Median (90% PI)	Ratio to Adults RA ($AUC_{24,ss}$)	$C_{max,ss}$ (ng/mL) Median (90% PI)	Ratio to Adults RA ($C_{max,ss}$)
Dose corresponding to 15 mg QD extended-release in adults	Adults RA	376 (186, 780)	-	42.1 (24.0, 72.9)	-
	10 to < 20 kg	299 (168, 542)	0.796	37.6 (15.7, 92.3)	0.895
	20 to < 30 kg	334 (187, 660)	0.889	39.7 (17.3, 113)	0.944
	≥ 30 kg	319 (171, 625)	0.848	44.5 (19.9, 91.7)	1.06

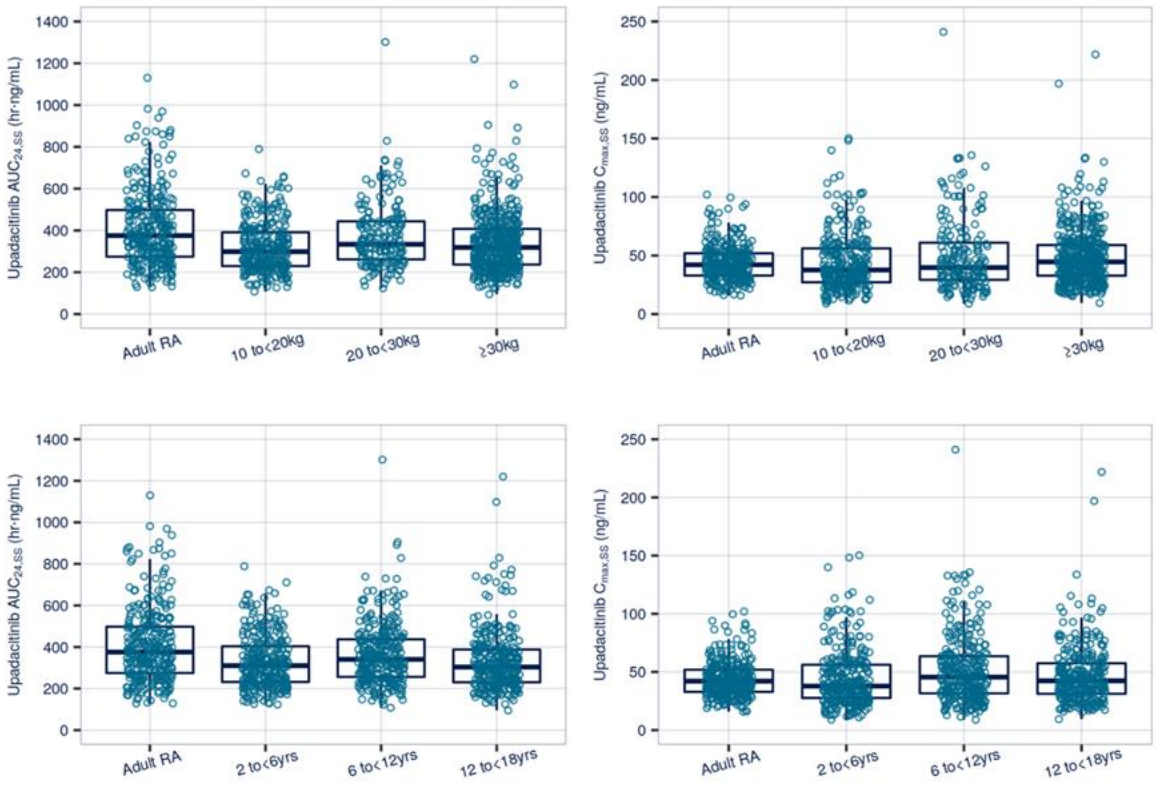
Cross reference: R&D/22/1451 Table 7

表 2.7.2-7. モデルから推定されたウパダシチニブ血漿中曝露量（成人 RA 患者と年齢別の pcJIA 患者の比較）

Dose Level	Age Group	$AUC_{24,ss}$ (ng hr/mL) Median (90% PI)	Ratio to Adults RA ($AUC_{24,ss}$)	$C_{max,ss}$ (ng/mL) Median (90% PI)	Ratio to Adults RA ($C_{max,ss}$)
Dose corresponding to 15 mg QD extended-release in adults	Adults RA	376 (186, 780)	-	42.1 (24.0, 72.9)	-
	2 to < 6 yrs	311 (168, 571)	0.827	37.8 (16.3, 97.3)	0.899
	6 to < 12 yrs	340 (184, 631)	0.907	45.5 (18.7, 108)	1.08
	12 to < 18 yrs	304 (171, 652)	0.808	42.4 (19.7, 85.9)	1.01

Cross reference: R&D/22/1451 Table 8

図 2.7.2-7. モデルから推定されたウパダシチニブ血漿中曝露量（成人 RA 患者と体重別及び年齢別の pcJIA 患者の分布）



Cross reference: R&D/22/1451 Figure 6

2.7.2.3.4 pcJIA 患者におけるウパダシチニブの有効性のシミュレーション解析

小児におけるウパダシチニブの最終母集団薬物動態モデル（R&D/22/1451）及び成人 RA 患者における曝露-反応モデル（R&D/18/0628：RA 申請時に提出済み）を用いて，pcJIA 患者におけるウパダシチニブの有効性をシミュレーションした（R&D/22/1711）。確立された小児及び成人モデルを利用した本シミュレーションにより，成人 RA 患者と pcJIA 患者の血漿中曝露量のわずかな差がウパダシチニブの有効性に及ぼす影響，並びに成人 RA 患者と pcJIA 患者の共変量（例：体格指数［BMI］）の潜在的な分布の差を評価することができると考えられる。また，血漿中ウパダシチニブ濃度推移を用いて構築した連続時間マルコフ連鎖モデルによるシミュレーションであることから，pcJIA 患者における錠剤（QD 投与）と経口液剤（BID 投与）の違いを考慮して評価することができると考えられる。

外部の pcJIA 患者データベースから抽出した仮想被験者 766 例（2 歳～17 歳）の記録を用いてシミュレーション解析を実施した。すべてのシミュレーションは，小児用量（表 2.7.2-1）に従

ってウパダシチニブが投与されると仮定して，300 例の被験者（2 歳以上 18 歳未満）を対象に 200 回実施した。有効性評価項目は，成人 RA で用いられる米国リウマチ学会基準 20%，50%及び 70%改善（ACR20/50/70），低疾患活動性（LDA）及び臨床的寛解（CR）とし，成人 RA 患者におけるシミュレーション結果（R&D/18/0628）と比較した。なお，成人 RA 患者及び pcJIA 患者の臨床試験で用いられている ACR スコアに基づく疾患改善の定義は，完全に同じではない。しかし，成人及び小児の適応症に関する ACR コアセットに含まれる変数はおおむね類似しており，活動関節数の指標，医師による疾患活動性の全般的評価，患者による疾患活動性/健康状態の全般的評価，急性期反応物質の評価及び身体機能の指標が含まれている。

シミュレーションの結果，小児用量が投与された pcJIA 患者と既承認の 15 mg QD 投与された成人 RA 患者で，ウパダシチニブの有効性は同程度であると推定された（図 2.7.2-8）。年齢で層別したときの pcJIA 患者における有効性も，すべての年齢集団（2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満）で同程度であった（図 2.7.2-9）。また，小児用量が投与された pcJIA 患者における有効性は，評価したすべての評価項目で 15 mg QD 投与された成人 RA 患者に対して非劣性を示すと推定された（図 2.7.2-10）。

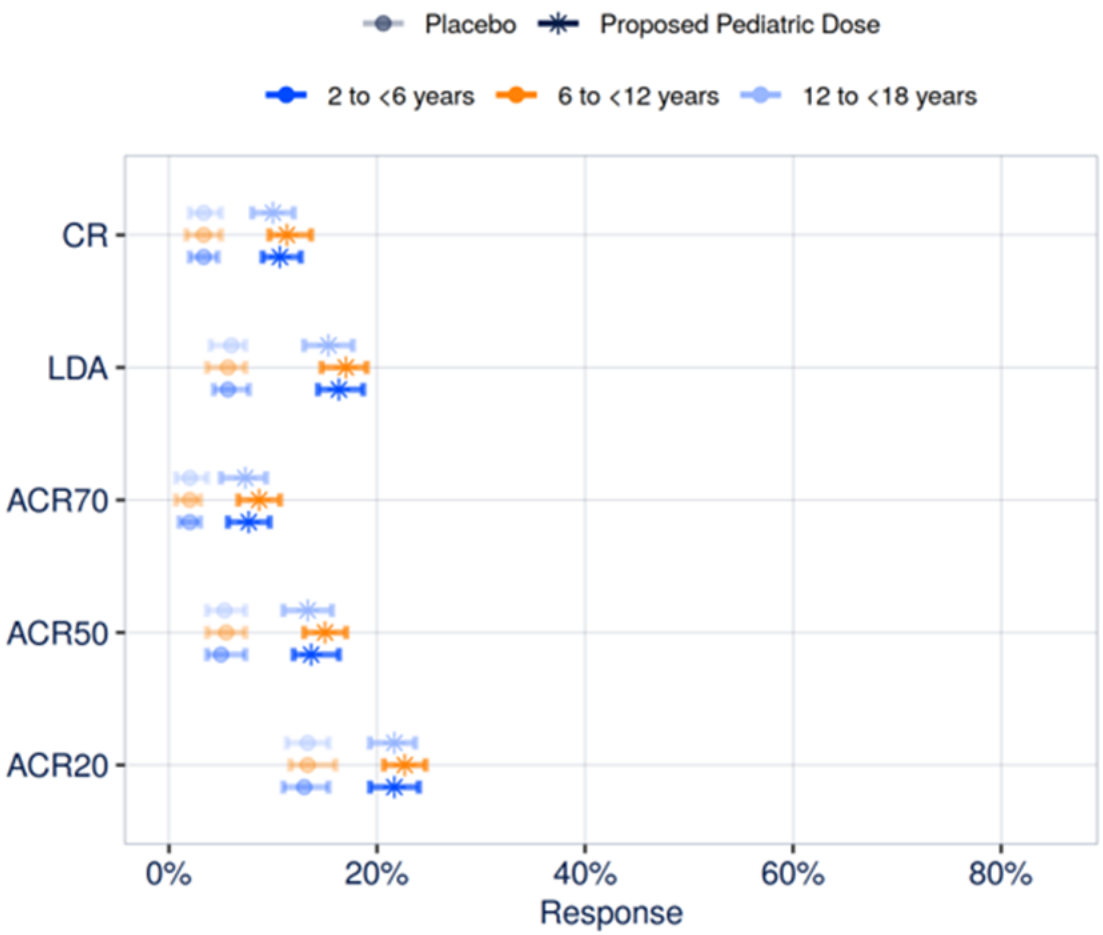
以上のシミュレーション解析結果より，2 歳以上 18 歳未満の pcJIA 患者における小児用量（経口液剤又は錠剤）の妥当性が裏付けられた。

図 2.7.2-8. 成人 RA 患者と比較した pcJIA 患者の曝露-反応シミュレーション



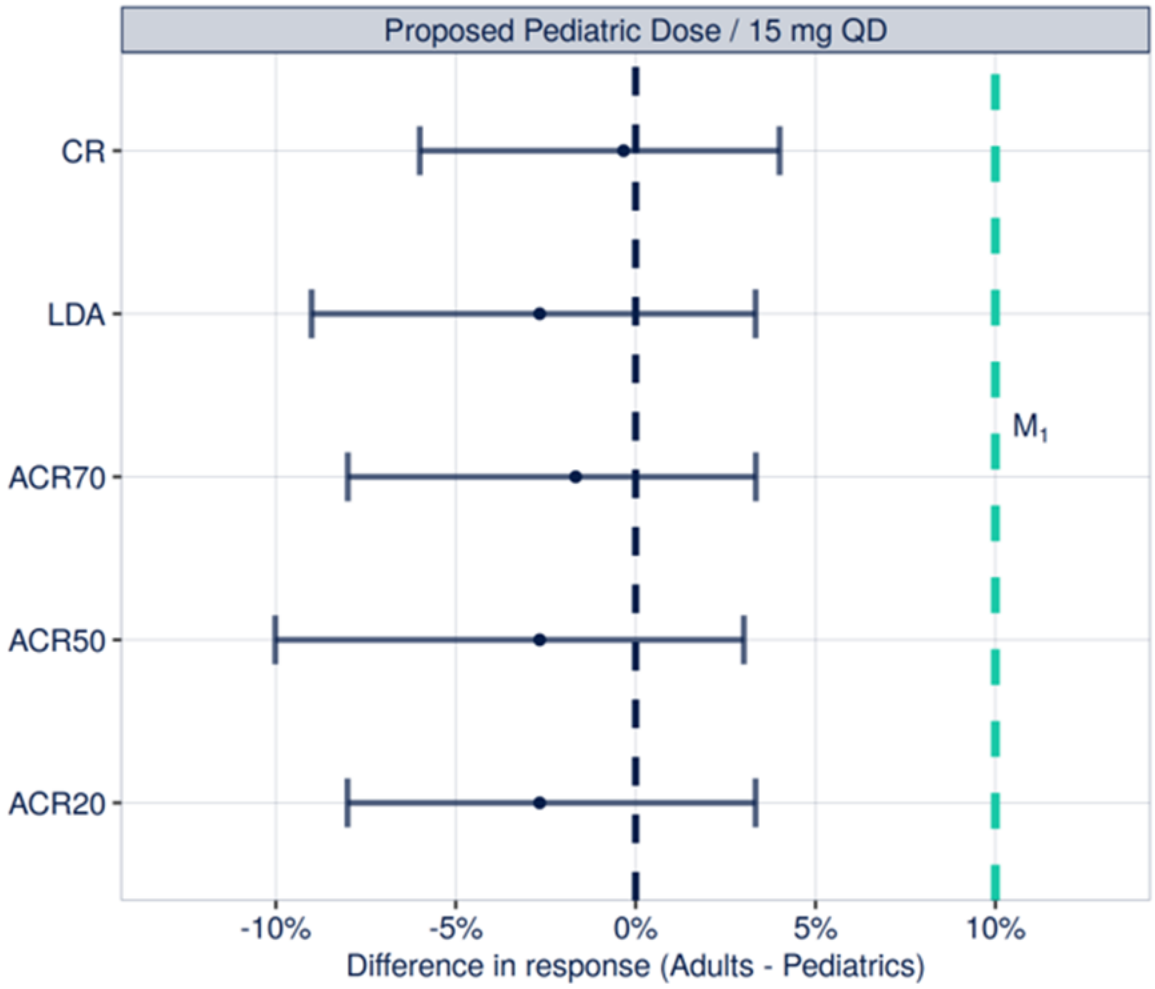
Dot and Star: Median response; Error bars: 90% PIs of the response.
Cross reference: R&D/22/1711 Figure 1

図 2.7.2-9. 年齢で層別化した pcJIA 患者の曝露-反応シミュレーション



Dot and Star: Median response; Error bars: 90% PIs of the response.
Cross reference: R&D/22/1711 Figure 3

図 2.7.2-10. 成人 RA 患者及び pcJIA 患者における有効性の曝露-反応シミュレーションによる非劣性の評価



Dot: Median difference in response; Error bars: 95% confidence intervals of difference in response; Dashed line: 0% difference in response; Green dashed line: Non-inferiority margin (M1) representing 10% difference in response.

Cross reference: R&D/22/1711 Figure 4

2.7.2.3.5 母集団薬物動態及びシミュレーション解析の結論並びに小児用量案の妥当性

母集団薬物動態解析において，モデルから推定された小児被験者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（$AUC_{24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）の中央値は，年齢又は体重で層別したいずれの層においても，成人 RA 患者に 15 mg 錠を投与したときと同程度であった（約 20%以内）。また，pcJIA 患者におけるウパダシチニブの有効性を推定するため，成人 RA 患者での有効性評価項目（12 週時の ACR20/50/70 及び 12 週時の LDA/CR）に対して確立された連続時間マルコフ連鎖モデルを

用いてシミュレーション解析を実施した。ウパダシチニブの有効性は，QD 又は BID の投与レジメンにかかわらず，pcJIA 患者と成人 RA 患者で同程度であり，成人 RA 患者に対する pcJIA 患者の有効性は非劣性であると推定された。

また，成人 RA 患者と同様に，pcJIA 患者において，年齢，人種，性別，肝機能障害（軽度又は中等度），腎機能障害及び併用薬に基づく用量調節は必要ないと考えられた。

以上の解析結果は，pcJIA 患者に対する用法・用法（案）（表 2.7.2-1）を支持している。

参考文献

1. Parmentier JM, Voss J, Graff C, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). BMC Rheumatol. 2018;2:23.
2. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. Clin Pharmacokinet. 2006;45(9):931-56.
3. Upreti VV, Wahlstrom JL. Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling. J Clin Pharmacol. 2016;56(3):266-83.
4. Mizuno T, Fukuda T, Masuda S, et al. Developmental trajectory of intestinal MDR1/ABCB1 mRNA expression in children. Br J Clin Pharmacol. 2013;77(5):910-2.
5. Mooij MG, Schwarz UI, de Koning BA, et al. Ontogeny of human hepatic and intestinal transporter gene expression during childhood: age matters. Drug Metab Dispos. 2014;42(8):1268-74.
6. Prasad B, Gaedigk A, Vrana M, et al. Ontogeny of Hepatic Drug Transporters as Quantified by LC-MS/MS Proteomics. Clin Pharmacol Ther. 2016;100(4):362-70.
7. Mooij MG, van de Steeg E, van Rosmalen J, et al. Proteomic analysis of the developmental trajectory of human hepatic membrane transporter proteins in the first three months of life. Drug Metab Dispos. 2016;44(7):1005-13.
8. Yanni SB, Smith PB, Benjamin DK Jr, et al. Higher clearance of micafungin in neonates compared with adults: role of age-dependent micafungin serum binding. Biopharm Drug Dispos. 2011;32(4):222-32.
9. Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. Pediatr Nephrol. 2009;24:67-76.
10. Rubin MI, Bruck E, Rapoport M, et al. Maturation of renal function in childhood; clearance studies. J Clin Invest. 1949;28:1144-62.

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験の概要 3
2.7.3.1.2 試験デザイン 3
2.7.3.1.3 有効性の測定項目 6
2.7.3.1.3.1 疾患活動性の評価 6
2.7.3.1.3.2 単一項目の評価 7
2.7.3.1.3.3 身体機能及び障害の評価 9
2.7.3.1.4 解析対象集団 9
2.7.3.1.5 統計解析 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.2.1 人口統計学的及びベースライン特性 9
2.7.3.2.2 被験者の内訳 10
2.7.3.2.3 有効性の結果 13
2.7.3.2.3.1 ACR Pediatric 反応率 13
2.7.3.2.3.2 その他の主な有効性評価項目 17
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 28
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 28
2.7.3.6 付録 29

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）
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
bDMARD	biologic disease modifying anti-rheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
BID	twice a day	1 日 2 回
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire	小児健康評価質問票
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
csDMARD	conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug	従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CSR	clinical study report	治験総括報告書
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ERA	enthesitis-related arthritis	付着部炎関連関節炎
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate	赤血球沈降速度
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HAQ	Health Assessment Questionnaire	健康評価質問票
ITT	intent-to-treat	－
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score	－
JIA	juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
JPsA	juvenile psoriatic arthritis	若年性乾癬性関節炎
LOM	Limitation of Passive Motion	動作制限
MTX	methotrexate	メトトレキサート
pcJIA	polyarticular course juvenile idiopathic arthritis	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
pJIA	polyarticular juvenile idiopathic arthritis	多関節炎型若年性特発性関節炎
POM	Pain on Passive Motion	他動運動痛
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
QD	once daily	1 日 1 回
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
SJC	Swollen Joint Count	腫脹関節数
sJIA	systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
TJC	Tender Joint Count	圧痛関節数
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験の概要

pcJIA 患者を対象とした第 I 相試験である M15-340 試験を評価資料としてウパダシチニブの有効性を評価した。M15-340 試験の要約を表 2.7.3.6-1 に示す。

M15-340 試験は，3 つのパートからなる第 I 相，国際共同，非無作為化，非盲検試験であり，日本人被験者はパート 3 に組み入れられた。本試験は実施中であり，本概要では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点の結果を示す。

2.7.3.1.2 試験デザイン

M15-340 試験は，pcJIA 患者を対象にウパダシチニブの薬物動態，安全性，忍容性及び記述的な有効性を評価する，3 つのパートからなる第 I 相，国際共同，非無作為化，非盲検試験であった。

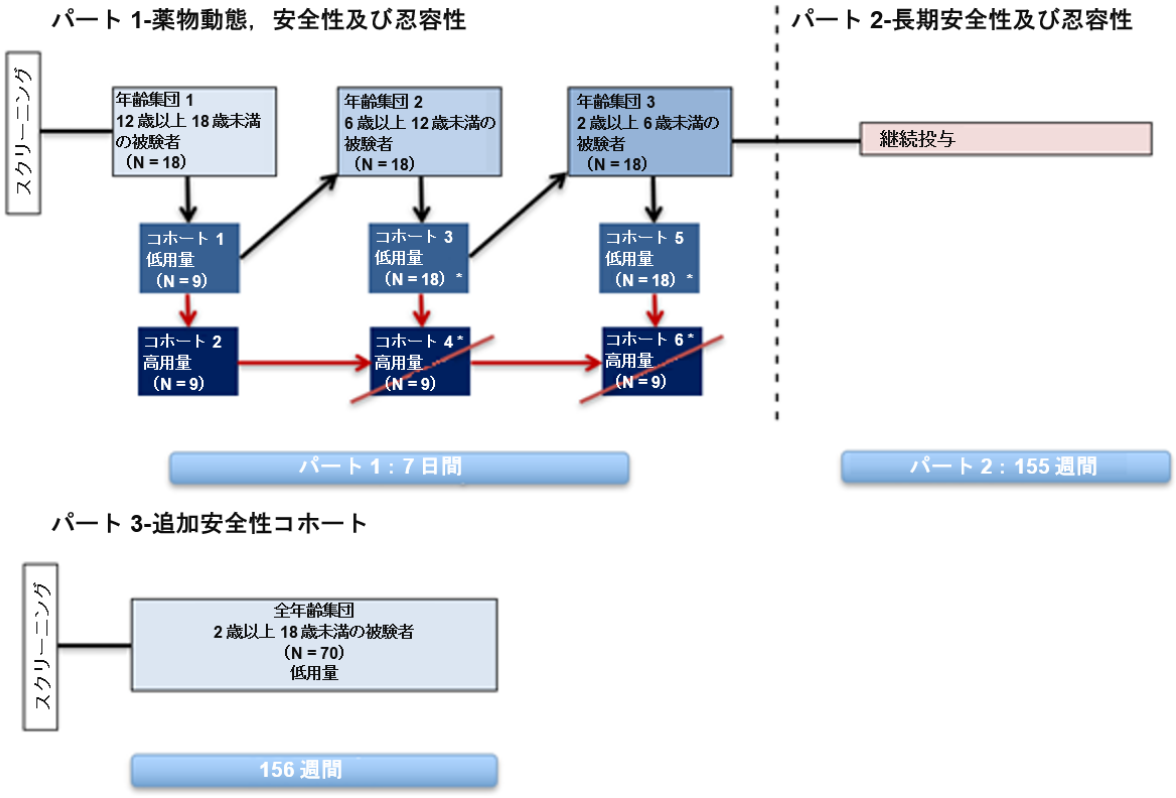
試験対象集団は，2 歳以上 18 歳未満の pcJIA と診断され，スクリーニング時の体重が 10 kg 以上であった小児被験者で構成した。

試験デザインの概略を図 2.7.3-1 に示す。

パート 1 では，複数コホート下でウパダシチニブを 7 日間，反復投与した。パート 1 を完了した被験者のうち，治験薬によるベネフィットが認められ，特に注目すべき有害事象及び重篤な有害事象が継続せず，被験者/家族の同意が得られた被験者は，治験責任医師による臨床的判断によりパート 2 に移行することが可能であった。パート 2 では，非盲検下で低用量（成人の 1 日 15 mg に相当）のウパダシチニブを 155 週間，長期継続投与した。パート 3 は追加安全性コホートであり，パート 2 と同様の実施・来院スケジュールで，パート 2 と同じ用量のウパダシチニブを投与した。日本はパート 3（追加安全性コホート）に参加した。

データカットオフ時点では，パート 1 に組み入れられたすべての被験者（51 例）がパート 1 を完了し，パート 2 に移行した。追加の被験者（71 例）がパート 3 に組み入れられた。

図 2.7.3-1. M15-340 試験のデザインの概略



* 治験実施計画書第 9.0 版から高用量のコホート 4 及びコホート 6 が削除され，低用量のコホート 3 及びコホート 5 には当初予定していた各 9 例の被験者ではなく，各約 18 例の被験者を組み入れることとした。

注：治験実施計画書第 10.0 版からパート 3（追加安全性コホート）を設定した。薬物動態用の集中的検体採取はせず，低用量の長期安全性及び忍容性を評価した。治験実施計画書第 11.0 版から，試験終了時（投与 156 週）にウパダシチニブが被験者にベネフィットがあると治験責任医師が判断した場合には，試験終了後投与を通して被験者はウパダシチニブの服用が可能であった。

Cross reference: M15-340 60w CSR Figure 1

M15-340 試験の投与レジメンについて，変更前を表 2.7.3-1 に，変更後を表 2.7.3-2 に示す。

被験者の体重及び錠剤の嚥下能力に応じて，徐放錠又は経口液剤のウパダシチニブを投与した。試験開始当初，2 つの用量レベル（低用量及び高用量）それぞれで 4 つの体重区分に従い，被験者の体重に基づいた用量としていた。pcJIA 及びアトピー性皮膚炎の小児被験者で得られたデータの予備的な薬物動態解析及び母集団薬物動態解析（2.7.2.3.1 項）に基づき，20[redacted] 年 [redacted] 月に体重区分を 3 つに変更した。

表 2.7.3-1. 変更前の体重区分及び用量レベル別のウパダシチニブの用量

用量レベル	体重区分[a]			
	10 kg 以上 15 kg 未満	15 kg 以上 25 kg 未満	25 kg 以上 40 kg 未満	40 kg 以上
低用量	1.6 mg BID 経口液剤	2 mg BID 経口液剤	7.5 mg QD 経口錠 又は 3 mg BID 経口液剤 (錠剤の嚥下能力に応じて選択)	15 mg QD 経口錠
高用量	3.2 mg BID 経口液剤	4 mg BID 経口液剤	15 mg QD 経口錠 又は 6 mg BID 経口液剤 (錠剤の嚥下能力に応じて選択)	30 mg QD 経口錠

BID = 1 日 2 回，QD = 1 日 1 回

a. 治験実施計画書第 1.0 版から第 7.0 版までは，この体重区分を用いた。治験実施計画書第 8.0 版で表 2.7.3-2 に示す体重区分に変更した。

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 2

表 2.7.3-2. 変更後の体重区分及び用量レベル別のウパダシチニブの用量

用量レベル	体重区分[a]		
	10 kg 以上 20 kg 未満	20 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上
低用量	3 mg BID 経口液剤	4 mg BID 経口液剤	15 mg QD 経口錠 (経口錠を飲み込めない場合は 6 mg BID 経口液剤)
高用量[b]	6 mg BID 経口液剤	8 mg BID 経口液剤	30 mg QD 経口錠 (経口錠を飲み込めない場合は 12 mg BID 経口液剤)

BID = 1 日 2 回，QD = 1 日 1 回

a. 治験実施計画書第 8.0 版から，この体重区分を用いた。

b. 治験実施計画書第 9.0 版から，低年齢集団（年齢集団 2［6 歳以上 12 歳未満］，及び年齢集団 3［2 歳以上 6 歳未満］）の高用量コホートを除外し，すべての被験者は上記の変更された用量に従った。

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 3

パート 1 では，2 つの用量レベルのウパダシチニブを評価した。成人 RA 患者にウパダシチニブ 15 mg QD 及び 30 mg QD を錠剤で投与したときと同程度の血漿中曝露量が得られる用量を，それぞれ低用量及び高用量に設定した。

パート 1 では，年齢集団 1（12 歳以上 18 歳未満），年齢集団 2（6 歳以上 12 歳未満），年齢集団 3（2 歳以上 6 歳未満）の順に，低用量及び高用量を評価する計画であった。しかし，年齢集団 1 では低用量（コホート 1）及び高用量（コホート 2）を評価したが，FDA/EMA の助言に従い，年齢集団 2 及び年齢集団 3 では高用量（それぞれコホート 4 及びコホート 6）を除外し，低用量のみを評価した。パート 2 及びパート 3 では，低用量のみを評価した。

M15-340 試験デザインの主な特徴を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3. 試験デザインの主な特徴

デザイン上の特徴	説明
試験対象集団	以下の基準を満した患者 • 2 歳以上 18 歳未満で，スクリーニング時の体重が 10 kg 以上 • pcJIA（RF 陽性若しくは RF 陰性 pJIA，進展型少関節炎 JIA，又は活動性関節炎を伴うが活動性の全身的特徴は伴わない sJIA）と診断され，疾患の最初の 6 ヵ月間以内に 5 関節以上に影響を及ぼす関節炎 (進展型少関節炎 JIA の場合は，最初の 6 ヵ月間以内に 4 関節以下，それ以降は 4 関節超) を有する • ERA 又は JPsA と診断されていない • スクリーニング時に 5 関節以上の活動関節（定義：変形に起因しない腫脹を伴う関節，又は，腫脹が認められない場合は LOM に加え運動時の疼痛や触診時の圧痛が認められる関節）を有し，活動関節のうち 3 関節以上に LOM が認められる
無作為化	非無作為化，非盲検
投与	体重に基づく小児用の投与レジメンとした。3 つの体重区分に従った用量を投与した。
記述的有効性評価項目	以下の有効性評価項目を記述的に評価した。 • ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率 • JADAS27-CRP • CHAQ • 活動関節数 • 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS） • 患者/介護者による健康状態の全般的評価（VAS）

2.7.3.1.3 有効性の測定項目

2.7.3.1.3.1 疾患活動性の評価

ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率

ACR Pediatric 反応率は，以下の 6 項目のコアセット基準の 30%，50%，70%，90%及び 100%以上改善に基づき疾患活動性の改善を評価した。

- 患者/介護者による健康状態の全般的評価（VAS）
- 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）
- LOM 関節数
- 活動関節数（活動関節の定義：1）変形に起因しない腫脹を伴う関節，又は，2）疼痛，圧痛又はその両方を伴う LOM 関節）
- CHAQ

- CRP

各基準のスコア低下は改善を意味する。ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率とは，ACR Pediatric 30/50/70/90/100 改善基準を達成した被験者の割合であり，以下の両方を満たした被験者を ACR Pediatric 30/50/70/90/100 改善基準を達成した被験者と定義した。

- 6 項目のコアセット基準のうち，30/50/70/90/100%以上改善した項目が 3 項目以上
- 6 項目のコアセット基準のうち，30%超悪化した項目が 1 項目以下

JADAS（ESR 及び CRP）

JADAS は，以下の 4 項目のスコアの合計とした。

- 患者/介護者による健康状態の全般的評価（VAS，0–10 cm）
- 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS，0–10 cm）
- 活動関節数（活動関節の定義：1）変形に起因しない腫脹を伴う関節，又は，2）疼痛，圧痛又はその両方を伴う LOM 関節）
- 炎症性指標
  - JADAS（ESR）を用いる場合：以下の数式を用いて，ESR を 0–10 に標準化した：(ESR [mm/hour] – 20) ÷ 10。算出前に，ESR が 20 mm/hour 未満の場合は 20 に，120 mm/hour 超の場合は 120 に変換した。
  - JADAS（CRP）を用いる場合：以下の数式を用いて，CRP を 0–10 に標準化した：(CRP [mg/L] – 10) ÷ 10。算出前に，CRP が 10 mg/L 未満の場合は 10 に，110 mg/L 超の場合は 110 に変換した。

低疾患活動性

JADAS27-CRP が 3.8 以下を低疾患活動性と定義した。

寛解

JADAS27-CRP が 1 以下を寛解と定義した。

2.7.3.1.3.2 単一項目の評価

活動関節数

活動関節は，1）変形に起因しない腫脹を伴う関節，又は，2）疼痛，圧痛又はその両方を伴う LOM 関節，と定義した。

TJC（圧痛関節数）

身体検査の際に，75 の関節又は部位を，圧迫及び関節操作によって評価した。関節の圧痛を，あり（「1」），なし（「0」）又は置換/注射（「9」）に分類した。

SJC（腫脹関節数）

身体検査の際に，66 の関節を評価した。腫脹を評価する関節は，股関節，距骨下関節，仙腸関節，腰椎，胸椎及び頸椎関節を除き，圧痛を評価する関節と同じとした。関節の腫脹を，あり（「1」），なし（「0」）又は置換/注射（「9」）に分類した。

POM（他動運動痛）

身体検査の際に，75 の関節を評価した。POM を評価する関節は，圧痛を評価する関節と同じとした。他動運動痛を，あり（「1」），なし（「0」）又は置換/注射（「9」）に分類した。

LOM（動作制限）

身体検査の際に，69 の関節を評価した。LOM を評価する関節は，仙腸関節，胸鎖関節及び肩鎖関節を除き，圧痛を評価する関節と同じとした。関節の動作制限を，あり（「1」），なし（「0」）又は置換/注射（「9」）に分類した。

患者/介護者による健康状態の全般的評価（VAS）

介護者は，被験者の自己評価から独立して，PRO 質問票の VAS を用いて被験者の現在の健康状態の全般的評価を 0 から 100 の範囲で評価した。VAS は 100 mm の横線で，その両端にパラメータの範囲/重症度を表す反対の形容詞が記されている。

医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）

治験責任医師又は指名された者は，被験者の自己評価から独立して，PRO 質問票の VAS を用いて被験者の現在の疾患活動性の全般的評価を 0 から 100 の範囲で評価した。VAS は 100 mm の横線で，その両端にパラメータの範囲/重症度を表す反対の形容詞が記されている。

ESR（赤血球沈降速度）

炎症の指標であり，ESR 値が高いほど炎症の程度が強いことを示す。

CRP（C 反応性蛋白）

炎症の指標であり，CRP 値が高いほど炎症の程度が強いことを示す。

2.7.3.1.3.3 身体機能及び障害の評価

CHAQ（小児健康評価質問票）

本試験では，JIA コアセットの算出のための機能的能力尺度として CHAQ の障害指標を用いた。CHAQ は，スタンフォード HAQ を小児用に改変したものであり，評価項目は，1）日常生活における支障，2）特別な介助の必要度，3）他人の介助の必要度，の 3 点である。CHAQ は，各機能について全年齢の小児に関連する質問が 1 問以上含まれるように，HAQ に新しい質問がいくつか追加されている。このような改変によって，発達段階の違いによるバイアスを最小限に抑えることができる。

2.7.3.1.4 解析対象集団

M15-340 試験の有効性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（ITT 集団）とした。

日本はパート 3（追加安全性コホート）に参加しており，日本人を対象とした部分集団解析も実施した。

2.7.3.1.5 統計解析

M15-340 試験の有効性評価項目を 2.7.3.1.3 項に，有効性解析方法の詳細を M15-340 60w CSR Appendix 16.1__9 に示す。

有効性解析では，欠測値は補完せず測定値を用いた。ベースライン値は，治験薬初回投与日以前の直近の測定値と定義した。記述的解析を実施し，連続変数である評価項目については平均値，標準偏差，第 1 及び第 3 四分位数，中央値，最小値及び最大値を，2 値変数である評価項目については絶対度数及び相対度数を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 人口統計学的及びベースライン特性

全体集団

全体集団の人口統計学的特性を M15-340 60w CSR Table 14.1__4.2，ベースラインの疾患特性を M15-340 60w CSR Table 14.1__5.2 に示す。

試験に組み入れられた被験者の JIA サブタイプは，RF 陰性 pJIA（67.2%［82/122 例］），RF 陽性 pJIA（16.4%［20 例］），進展型少関節炎 JIA（14.8%［18 例］）及び sJIA（活動性関節炎を伴うが活動性の全身的特徴は伴わない）（1.6%［2 例］）であった。被験者の 77.9%（95 例）が女性であった。

日本人集団

日本人集団の人口統計学的特性を M15-340 60w JA Table 14.1　4.2_J，ベースラインの疾患特性を M15-340 60w JA Table 14.1　5.2_J に示す。

試験に組み入れられた被験者の JIA サブタイプは，RF 陽性 pJIA（46.2%［6/13 例］），RF 陰性 pJIA（38.5%［5 例］），進展型少関節炎 JIA 及び sJIA（活動性関節炎を伴うが活動性の全身的特徴は伴わない）（各 7.7%［1 例］）であった。被験者の 69.2%（9 例）が女性であった。bDMARD による治療歴ありの被験者（23.1%［3 例］）は，いずれも 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団であった。

2.7.3.2.2　被験者の内訳

全体集団

全体集団の被験者の内訳を表 2.7.3-4 に示す。

8 ヵ国（米国［プエルトリコを含む］，カナダ，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本及びスペイン）の 26 施設で 122 例（コホート 1 で 9 例，コホート 2 で 9 例，コホート 3 で 19 例，コホート 5 で 14 例，追加安全性コホートで 71 例）の被験者が試験に組み入れられた。すべての被験者に治験薬が投与された（M15-340 60w CSR Table 14.1　3.2）。データカットオフ時点で 34 例が試験を完了し，68 例が試験を継続していた。

試験を中止した被験者数は，試験全体で 20/122 例（16.4%）（コホート 1 で 2 例［22.2%］，コホート 2 で 5 例［55.6%］，コホート 3 で 5 例［26.3%］，コホート 5 で 0 例，追加安全性コホートで 8 例［11.3%］）であった。試験中止理由は，試験全体では「その他」を除くと「同意撤回」（5 例［4.1%］）が最も多かった。

治験薬を投与中止した被験者数は，試験全体で 21 例（17.2%）（コホート 1 で 2 例［22.2%］，コホート 2 で 5 例［55.6%］，コホート 3 で 5 例［26.3%］，コホート 5 で 1 例［7.1%］，追加安全性コホートで 8 例［11.3%］）であった（M15-340 60w CSR Table 14.1　2.1）。治験薬の投与中止理由は，いずれの年齢集団でも効果不十分が最も多く，試験全体で 12 例（9.8%）であった（M15-340 60w CSR Table 14.1　2.2）。

有効性の解析対象集団である ITT 集団は，122 例（コホート 1 で 9 例，コホート 2 で 9 例，コホート 3 で 19 例，コホート 5 で 14 例，追加安全性コホートで 71 例）であった。

表 2.7.3-4. 被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Cohort 1 (N=9) n/N (%)	Cohort 2 (N=9) n/N (%)	Cohort 3 (N=19) n/N (%)	Cohort 5 (N=14) n/N (%)	Safety Cohort (N=71) n/N (%)	Total (N=122) n/N (%)
Completed Study	7/9 (77.8)	4/9 (44.4)	14/19 (73.7)	9/14 (64.3)	0	34/122 (27.9)
Completed Part 1 Study	9/9 (100)	9/9 (100)	19/19 (100)	14/14 (100)	0	51/122 (41.8)
Completed Part 2 Study	7/9 (77.8)	4/9 (44.4)	14/19 (73.7)	9/14 (64.3)	0	34/122 (27.9)
Completed Part 3 Study	0	0	0	0	0	0
Ongoing Study	0	0	0	5/14 (35.7)	63/71 (88.7)	68/122 (55.7)
Ongoing Part 1 Study	0	0	0	0	0	0
Ongoing Part 2 Study	0	0	0	5/14 (35.7)	0	5/122 (4.1)
Ongoing Part 3 Study	0	0	0	0	63/71 (88.7)	63/122 (51.6)

$ Subjects who discontinued study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.
Cohort 1: age 12 to < 18 years; low dose from day 1.
Cohort 2: age 12 to < 18 years; high dose from day 1 to day 7 and low dose from day 8.
Cohort 3: age 6 to < 12 years; low dose from day 1.
Cohort 5: age 2 to < 6 years; low dose from day 1.
Safety Cohort: age 2 to < 18 years; low dose from day 1.

	Cohort 1 (N=9) n/N (%)	Cohort 2 (N=9) n/N (%)	Cohort 3 (N=19) n/N (%)	Cohort 5 (N=14) n/N (%)	Safety Cohort (N=71) n/N (%)	Total (N=122) n/N (%)
Discontinued Study	2/9 (22.2)	5/9 (55.6)	5/19 (26.3)	0	8/71 (11.3)	20/122 (16.4)
All Reasons for Discontinuation$						
Adverse event	0	1/9 (11.1)	0	0	2/71 (2.8)	3/122 (2.5)
Withdrawal by subject	0	2/9 (22.2)	1/19 (5.3)	0	2/71 (2.8)	5/122 (4.1)
Lost to follow-up	1/9 (11.1)	0	0	0	0	1/122 (0.8)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0
COVID-19 logical restrictions	0	0	0	0	0	0
Other	1/9 (11.1)	3/9 (33.3)	4/19 (21.1)	0	6/71 (8.5)	14/122 (11.5)
COVID-19 infection	0	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0	0
Primary Reason for Discontinuation						
Adverse event	0	0	0	0	1/71 (1.4)	1/122 (0.8)
Withdrawal by subject	0	2/9 (22.2)	1/19 (5.3)	0	1/71 (1.4)	4/122 (3.3)
Lost to follow-up	1/9 (11.1)	0	0	0	0	1/122 (0.8)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0
COVID-19 logical restrictions	0	0	0	0	0	0
Other	1/9 (11.1)	3/9 (33.3)	4/19 (21.1)	0	6/71 (8.5)	14/122 (11.5)
COVID-19 infection	0	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0	0

$ Subjects who discontinued study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.
Cohort 1: age 12 to < 18 years; low dose from day 1.
Cohort 2: age 12 to < 18 years; high dose from day 1 to day 7 and low dose from day 8.
Cohort 3: age 6 to < 12 years; low dose from day 1.
Cohort 5: age 2 to < 6 years; low dose from day 1.
Safety Cohort: age 2 to < 18 years; low dose from day 1.

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 14.1 1.1

日本人集団

日本人集団の被験者の内訳を表 2.7.3.6-2 に示す。

試験に組み入れられた被験者数は 13 例であり，すべての被験者に治験薬が投与された（M15-340 60w JA Table 14.1__3.2_J）。データカットオフ時点で 13 例全例が試験を継続していた。試験を中止した被験者及び治験薬を投与中止した被験者はいなかった（M15-340 60w JA Table 14.1__2.2_J）。

有効性の解析対象集団（ITT 集団）は 13 例であった。

2.7.3.2.3 有効性の結果

2.7.3.2.3.1 ACR Pediatric 反応率

全体集団

ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率について，12 週を表 2.7.3-5 に，48 週を表 2.7.3-6 に示す。

12 週の ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率は，90.4/86.8/71.1/41.2/28.1%であった。48 週の ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率は，96.3/93.6/89.0/72.5/57.8%であった。ACR Pediatric 30/50 反応率は，12 週まで顕著に増加し，156 週まで維持されていた。ACR Pediatric 70/90/100 反応率は，48 週までに増加し，156 週まで維持されていた（図 2.7.3-2）。

年齢集団別の ACR Pediatric 反応率は，2 歳以上 6 歳未満の年齢集団と 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で同程度であり，他の年齢集団と比較して 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団では ACR Pediatric 70/90/100 反応率が数値的に低かった。注目すべき点として，bDMARD による治療歴ありの被験者の割合は，12 歳以上 18 歳未満の年齢集団の 40.5%に対し，2 歳以上 6 歳未満の年齢集団で 11.1%，6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で 13.2%であった（M15-340 60w CSR Table 14.1__5.2）。

表 2.7.3-5. ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率の要約（12 週，測定値，ITT 集団，パート 1–3）

	n (%) [95% CI]			
ACR Pediatric Response	Age 2 to < 6 years (N = 24)	Age 6 to < 12 years (N = 51)	Age 12 to < 18 years (N = 39)	Overall (N = 114)
ACR Pediatric 30	21 (87.5) [67.6, 97.3]	47 (92.2) [81.1, 97.8]	35 (89.7) [75.8, 97.1]	103 (90.4) [83.4, 95.1]
ACR Pediatric 50	19 (79.2) [57.8, 92.9]	47 (92.2) [81.1, 97.8]	33 (84.6) [69.5, 94.1]	99 (86.8) [79.2, 92.4]
ACR Pediatric 70	18 (75.0) [53.3, 90.2]	40 (78.4) [64.7, 88.7]	23 (59.0) [42.1, 74.4]	81 (71.1) [61.8, 79.2]
ACR Pediatric 90	9 (37.5) [18.8, 59.4]	26 (51.0) [36.6, 65.2]	12 (30.8) [17.0, 47.6]	47 (41.2) [32.1, 50.8]
ACR Pediatric 100	6 (25.0) [9.8, 46.7]	18 (35.3) [22.4, 49.9]	8 (20.5) [9.3, 36.5]	32 (28.1) [20.1, 37.3]

ACR = 米国リウマチ学会，CI = 信頼区間

Note: Exact confidence intervals based on Clopper-Pearson method.

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 14.2__11.1 to Table 14.2__11.5

表 2.7.3-6. ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率の要約（48 週，測定値，ITT 集団，パート 1–3）

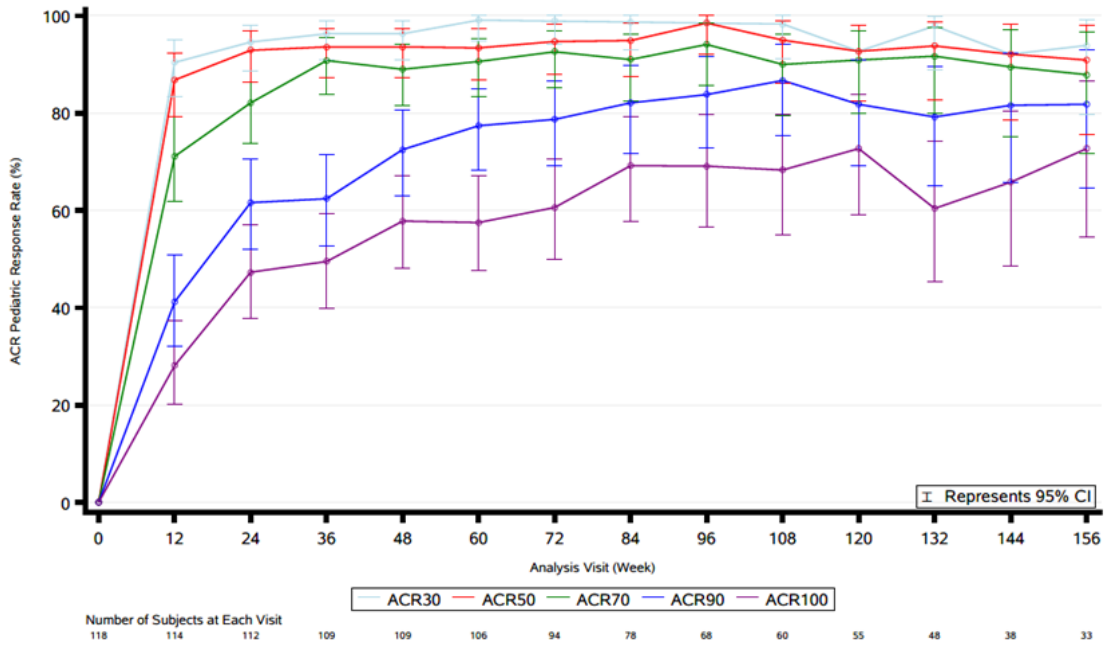
	n (%) [95% CI]			
ACR Pediatric Response	Age 2 to < 6 years (N = 25)	Age 6 to < 12 years (N = 47)	Age 12 to < 18 years (N = 37)	Overall (N = 109)
ACR Pediatric 30	25 (100) [86.3, 100.0]	45 (95.7) [85.5, 99.5]	35 (94.6) [81.8, 99.3]	105 (96.3) [90.9, 99.0]
ACR Pediatric 50	25 (100) [86.3, 100.0]	43 (91.5) [79.6, 97.6]	34 (91.9) [78.1, 98.3]	102 (93.6) [87.2, 97.4]
ACR Pediatric 70	25 (100) [86.3, 100.0]	42 (89.4) [76.9, 96.5]	30 (81.1) [64.8, 92.0]	97 (89.0) [81.6, 94.2]
ACR Pediatric 90	23 (92.0) [74.0, 99.0]	36 (76.6) [62.0, 87.7]	20 (54.1) [36.9, 70.5]	79 (72.5) [63.1, 80.6]
ACR Pediatric 100	18 (72.0) [50.6, 87.9]	30 (63.8) [48.5, 77.3]	15 (40.5) [24.8, 57.9]	63 (57.8) [48.0, 67.2]

ACR = 米国リウマチ学会，CI = 信頼区間

Note: Exact confidence intervals based on Clopper-Pearson method.

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 14.2__11.1 to Table 14.2__11.5

図 2.7.3-2. ACR Pediatric 反応率（156 週まで，測定値，ITT 集団，パート 1–3）



ACR = 米国リウマチ学会，CI = 信頼区間
Cross reference: M15-340 60w CSR Figure 14.2　5f

日本人集団

ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率について，12 週を表 2.7.3-7 に，48 週を表 2.7.3-8 に示す。

12 週の ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率は，100/100/76.9/38.5/23.1%であった。48 週の ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率は，100/92.3/76.9/61.5/53.8%であった。ACR Pediatric 30/50/70 反応率は，12 週まで顕著に増加し，60 週までおおむね維持されていた。ACR Pediatric 90/100 反応率は，60 週まで増加していた。各年齢集団の被験者数が少ないため比較は困難であるが，年齢集団間で特定の傾向は認められなかった。

日本人集団の被験者数が限られているため解釈には注意が必要であるが，全体集団とおおむね同様の改善を示した。

表 2.7.3-7. ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率の要約（12 週，測定値，ITT 集団，日本人集団，パート 1–3）

	n (%) [95% CI]			
ACR Pediatric Response	Age 2 to < 6 years (N = 1)	Age 6 to < 12 years (N = 5)	Age 12 to < 18 years (N = 7)	Overall (N = 13)
ACR Pediatric 30	1 (100) [2.5, 100.0]	5 (100) [47.8, 100.0]	7 (100) [59.0, 100.0]	13 (100) [75.3, 100.0]
ACR Pediatric 50	1 (100) [2.5, 100.0]	5 (100) [47.8, 100.0]	7 (100) [59.0, 100.0]	13 (100) [75.3, 100.0]
ACR Pediatric 70	1 (100) [2.5, 100.0]	3 (60.0) [14.7, 94.7]	6 (85.7) [42.1, 99.6]	10 (76.9) [46.2, 95.0]
ACR Pediatric 90	0 [0.0, 97.5]	1 (20.0) [0.5, 71.6]	4 (57.1) [18.4, 90.1]	5 (38.5) [13.9, 68.4]
ACR Pediatric 100	0 [0.0, 97.5]	1 (20.0) [0.5, 71.6]	2 (28.6) [3.7, 71.0]	3 (23.1) [5.0, 53.8]

ACR = 米国リウマチ学会，CI = 信頼区間

Note: Exact confidence intervals based on Clopper-Pearson method.

Cross reference: M15-340 60w JA Table 14.2__11.1_J to Table 14.2__11.5_J

表 2.7.3-8. ACR Pediatric 30/50/70/90/100 反応率の要約（48 週，測定値，ITT 集団，日本人集団，パート 1–3）

	n (%) [95% CI]			
ACR Pediatric Response	Age 2 to < 6 years (N = 1)	Age 6 to < 12 years (N = 5)	Age 12 to < 18 years (N = 7)	Overall (N = 13)
ACR Pediatric 30	1 (100) [2.5, 100.0]	5 (100) [47.8, 100.0]	7 (100) [59.0, 100.0]	13 (100) [75.3, 100.0]
ACR Pediatric 50	1 (100) [2.5, 100.0]	4 (80.0) [28.4, 99.5]	7 (100) [59.0, 100.0]	12 (92.3) [64.0, 99.8]
ACR Pediatric 70	1 (100) [2.5, 100.0]	4 (80.0) [28.4, 99.5]	5 (71.4) [29.0, 96.3]	10 (76.9) [46.2, 95.0]
ACR Pediatric 90	1 (100) [2.5, 100.0]	4 (80.0) [28.4, 99.5]	3 (42.9) [9.9, 81.6]	8 (61.5) [31.6, 86.1]
ACR Pediatric 100	1 (100) [2.5, 100.0]	4 (80.0) [28.4, 99.5]	2 (28.6) [3.7, 71.0]	7 (53.8) [25.1, 80.8]

ACR = 米国リウマチ学会，CI = 信頼区間

Note: Exact confidence intervals based on Clopper-Pearson method.

Cross reference: M15-340 60w JA Table 14.2__11.1_J to Table 14.2__11.5_J

2.7.3.2.3.2　　その他の主な有効性評価項目

全体集団

その他の主な有効性評価項目（CHAQ，活動関節数，医師による疾患活動性の全般的評価［VAS］，患者/介護者による健康状態の全般的評価［VAS］，及び JADAS27-CRP）の 12 週の要約を表 2.7.3-9，48 週の要約を表 2.7.3-10 に示す。

これらの有効性評価項目では，いずれの年齢集団でも 12 週及び 48 週にベースラインからの改善が認められ，ベースラインからの変化量は年齢集団間でおおむね一致していた。改善は 156 週までおおむね維持されていた（図 2.7.3-3，図 2.7.3-4，M15-340 60w CSR Table 14.2__15.3，Table 14.2__16.3，Table 14.2__20.2.3）。

JADAS27-CRP による低疾患活動性及び寛解について，12 週を表 2.7.3-11，48 週を表 2.7.3-12 に示す。

低疾患活動性（JADAS27-CRP ≤ 3.8）を達成した被験者の割合は，12 週で 54.4%（62/114 例），48 週で 79.4%（85/107 例）であった。寛解（JADAS27-CRP ≤ 1）を達成した被験者の割合は，12 週で 24.6%（28 例），48 週で 49.5%（53 例）であった。低疾患活動性又は寛解を達成した被験者の割合は，48 週までに増加し，その後も維持されていた（図 2.7.3-5）。

表 2.7.3-9. 主な有効性評価項目（12 週，測定値，ITT 集団，パート 1–3）

Efficacy Endpoint Age Group	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline	
				Mean (95% CI)	Median (Min, Max)
CHAQ					
2 to < 6 years	24	0.89	0.54	-0.35 (-0.65, -0.05)	-0.25 (-1.4, 1.1)
6 to < 12 years	51	0.94	0.34	-0.59 (-0.77, -0.42)	-0.25 (-2.4, 0.3)
12 to < 18 years	40	0.99	0.64	-0.36 (-0.52, -0.19)	-0.25 (-2.1, 0.5)
Overall	115	0.95	0.49	-0.46 (-0.57, -0.35)	-0.25 (-2.4, 1.1)
Total number of active joints					
2 to < 6 years	27	9.0	1.7	-7.3 (-8.5, -6.0)	-6.0 (-16, -3)
6 to < 12 years	51	11.1	1.6	-9.5 (-11.1, -8.0)	-8.0 (-26, -2)
12 to < 18 years	42	12.3	1.8	-10.5 (-13.0, -8.0)	-9.0 (-45, 0)
Overall	120	11.1	1.7	-9.4 (-10.5, -8.2)	-8.0 (-45, 0)
Physician's Global Assessment of Disease Activity (VAS)					
2 to < 6 years	23	56.7	9.3	-47.4 (-55.1, -39.6)	-46.0 (-100, -16)
6 to < 12 years	49	53.6	6.5	-47.1 (-53.0, -41.1)	-48.0 (-100, -3)
12 to < 18 years	35	56.9	14.5	-42.5 (-50.8, -34.1)	-38.0 (-94, 9)
Overall	107	55.3	9.7	-45.6 (-49.7, -41.5)	-45.0 (-100, 9)
Patient/Parent Global Assessment of Overall Well Being (VAS)					
2 to < 6 years	25	41.7	12.6	-29.1 (-42.2, -16.0)	-26.0 (-81, 37)
6 to < 12 years	51	38.7	13.5	-25.2 (-33.4, -17.0)	-25.0 (-80, 51)
12 to < 18 years	40	50.2	29.7	-20.5 (-26.9, -14.1)	-21.0 (-75, 13)
Overall	116	43.3	18.9	-24.4 (-29.4, -19.5)	-23.0 (-81, 51)
JADAS27-CRP					
2 to < 6 years	23	17.30	3.60	-13.69 (-15.99, -11.40)	-13.70 (-22.4, -5.1)
6 to < 12 years	49	17.71	3.38	-14.34 (-16.33, -12.34)	-14.30 (-28.9, -0.4)
12 to < 18 years	35	20.11	6.19	-13.92 (-16.02, -11.83)	-14.40 (-31.1, -0.3)
Overall	107	18.41	4.34	-14.06 (-15.27, -12.86)	-14.30 (-31.1, -0.3)

CHAQ = 小児健康評価質問票，CI = 信頼区間，CRP = C 反応性蛋白，JADAS = Juvenile Arthritis Disease Activity Score，Max = 最大値，Min = 最小値，VAS = 視覚的アナログ尺度

Note: N is the number of subjects for whom both the visit value and the Baseline value were present. Confidence intervals based on normal approximation.

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 14.2 12.2, Table 14.2 12.3, Table 14.2 13.2, Table 14.2 13.3, Table 14.2 15.2, Table 14.2 15.3, Table 14.2 16.2, Table 14.2 16.3, Table 14.2 20.2.2, Table 14.2 20.2.3

表 2.7.3-10. 主な有効性評価項目（48 週，測定値，ITT 集団，パート 1–3）

Efficacy Endpoint Age Group	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline	
				Mean (95% CI)	Median (Min, Max)
CHAQ					
2 to < 6 years	24	0.90	0.23	-0.67 (-0.99, -0.35)	-0.56 (-2.6, 0.8)
6 to < 12 years	47	0.87	0.19	-0.67 (-0.87, -0.48)	-0.50 (-2.5, 0.4)
12 to < 18 years	37	1.01	0.42	-0.58 (-0.79, -0.38)	-0.38 (-2.5, 0.1)
Overall	108	0.92	0.28	-0.64 (-0.77, -0.51)	-0.50 (-2.6, 0.8)
Total number of active joints					
2 to < 6 years	26	9.0	0.2	-8.8 (-10.3, -7.3)	-7.0 (-19, -5)
6 to < 12 years	50	11.1	1.0	-10.0 (-11.7, -8.4)	-8.0 (-28, -3)
12 to < 18 years	40	12.4	1.3	-11.1 (-13.9, -8.3)	-9.5 (-46, 10)
Overall	116	11.1	0.9	-10.1 (-11.4, -8.9)	-8.0 (-46, 10)
Physician's Global Assessment of Disease Activity (VAS)					
2 to < 6 years	24	55.8	2.1	-53.7 (-61.4, -45.9)	-51.5 (-100, -27)
6 to < 12 years	46	55.0	3.4	-51.6 (-57.9, -45.3)	-50.0 (-100, -11)
12 to < 18 years	33	58.8	8.5	-50.3 (-60.6, -40.1)	-45.0 (-94, 33)
Overall	103	56.4	4.7	-51.7 (-56.2, -47.1)	-50.0 (-100, 33)
Patient/Parent Global Assessment of Overall Well Being (VAS)					
2 to < 6 years	25	43.6	4.4	-39.2 (-50.7, -27.6)	-40.0 (-87, 7)
6 to < 12 years	47	38.0	12.3	-25.7 (-33.6, -17.8)	-28.0 (-84, 47)
12 to < 18 years	37	51.3	20.1	-31.2 (-38.7, -23.7)	-32.0 (-73, 20)
Overall	109	43.8	13.1	-30.7 (-35.6, -25.7)	-31.0 (-87, 47)
JADAS27-CRP					
2 to < 6 years	24	17.14	0.78	-16.36 (-18.34, -14.38)	-17.15 (-23.4, -7.9)
6 to < 12 years	45	17.74	2.54	-15.20 (-17.31, -13.09)	-13.00 (-29.6, -2.9)
12 to < 18 years	31	21.54	4.00	-17.53 (-20.32, -14.75)	-17.60 (-35.4, 4.4)
Overall	100	18.78	2.57	-16.20 (-17.54, -14.86)	-16.90 (-35.4, 4.4)

CHAQ = 小児健康評価質問票，CI = 信頼区間，CRP = C 反応性蛋白，JADAS = Juvenile Arthritis Disease Activity Score，Max = 最大値，Min = 最小値，VAS = 視覚的アナログ尺度

Note: N is the number of subjects for whom both the visit value and the Baseline value were present. Confidence intervals based on normal approximation.

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 14.2 12.2, Table 14.2 12.3, Table 14.2 13.2, Table 14.2 13.3, Table 14.2 15.2, Table 14.2 15.3, Table 14.2 16.2, Table 14.2 16.3, Table 14.2 20.2.2, Table 14.2 20.2.3

表 2.7.3-11. JADAS27-CRP による低疾患活動性及び寛解（12 週，測定値，ITT 集団，パート 1–3）

	n (%) [95% CI]			
	Age 2 to < 6 years (N = 24)	Age 6 to < 12 years (N = 50)	Age 12 to < 18 years (N = 40)	Overall (N = 114)
JADAS27-CRP ≤ 3.8	15 (62.5) [40.6, 81.2]	36 (72.0) [57.5, 83.8]	11 (27.5) [14.6, 43.9]	62 (54.4) [44.8, 63.7]
JADAS27-CRP ≤ 1	7 (29.2) [12.6, 51.1]	18 (36.0) [22.9, 50.8]	3 (7.5) [1.6, 20.4]	28 (24.6) [17.0, 33.5]

CI = 信頼区間，CRP = C 反応性蛋白，JADAS = Juvenile Arthritis Disease Activity Score

Note: Exact confidence intervals based on Clopper-Pearson method.

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 14.2　20.2.4，Table 14.2　20.2.5

表 2.7.3-12. JADAS27-CRP による低疾患活動性及び寛解（48 週，測定値，ITT 集団，パート 1–3）

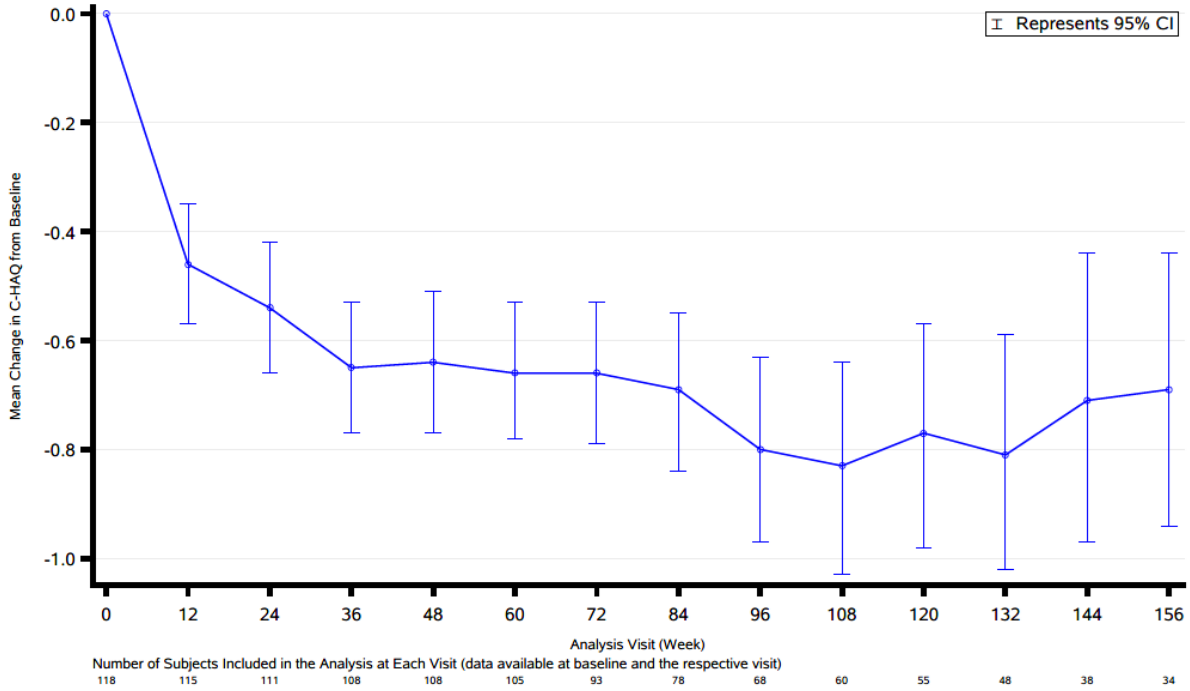
	n (%) [95% CI]			
	Age 2 to < 6 years (N = 25)	Age 6 to < 12 years (N = 45)	Age 12 to < 18 years (N = 37)	Overall (N = 107)
JADAS27-CRP ≤ 3.8	25 (100) [86.3, 100.0]	37 (82.2) [67.9, 92.0]	23 (62.2) [44.8, 77.5]	85 (79.4) [70.5, 86.6]
JADAS27-CRP ≤ 1	18 (72.0) [50.6, 87.9]	23 (51.1) [35.8, 66.3]	12 (32.4) [18.0, 49.8]	53 (49.5) [39.7, 59.4]

CI = 信頼区間，CRP = C 反応性蛋白，JADAS = Juvenile Arthritis Disease Activity Score

Note: Exact confidence intervals based on Clopper-Pearson method.

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 14.2　20.2.4，Table 14.2　20.2.5

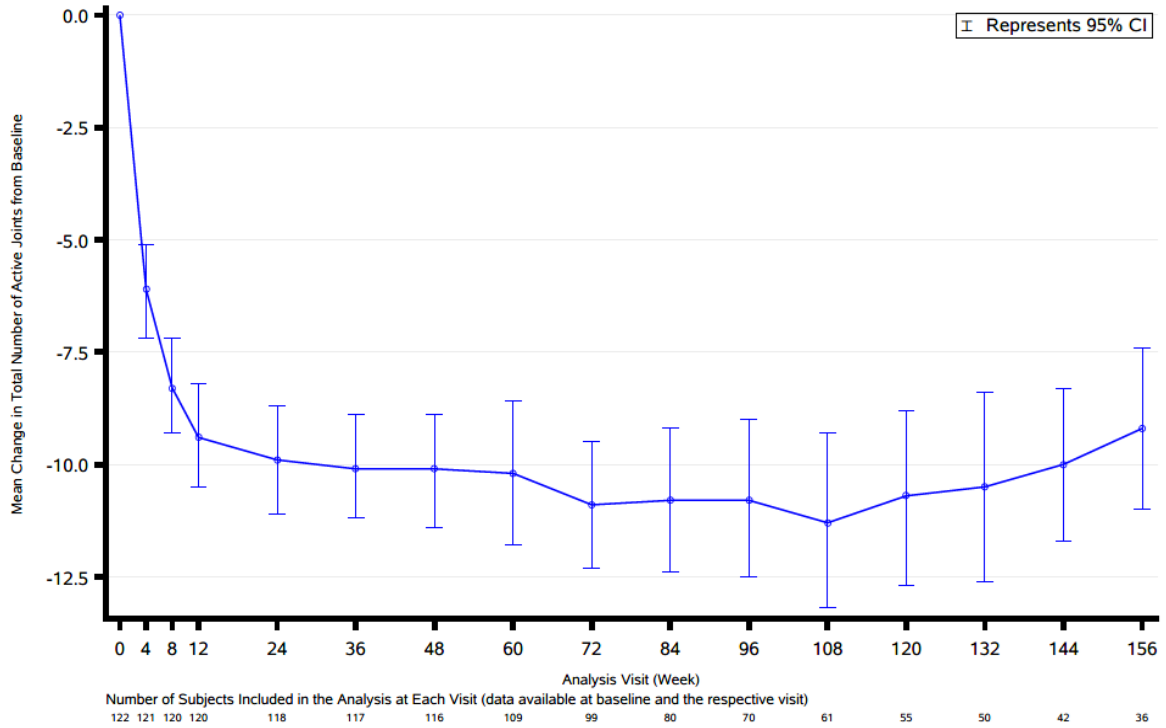
図 2.7.3-3. CHAQ のベースラインからの変化量（156 週まで，測定値，ITT 集団，パート 1–3）



CHAQ = 小児健康評価質問票，CI = 信頼区間

Cross reference: M15-340 60w CSR Figure 14.2 7f

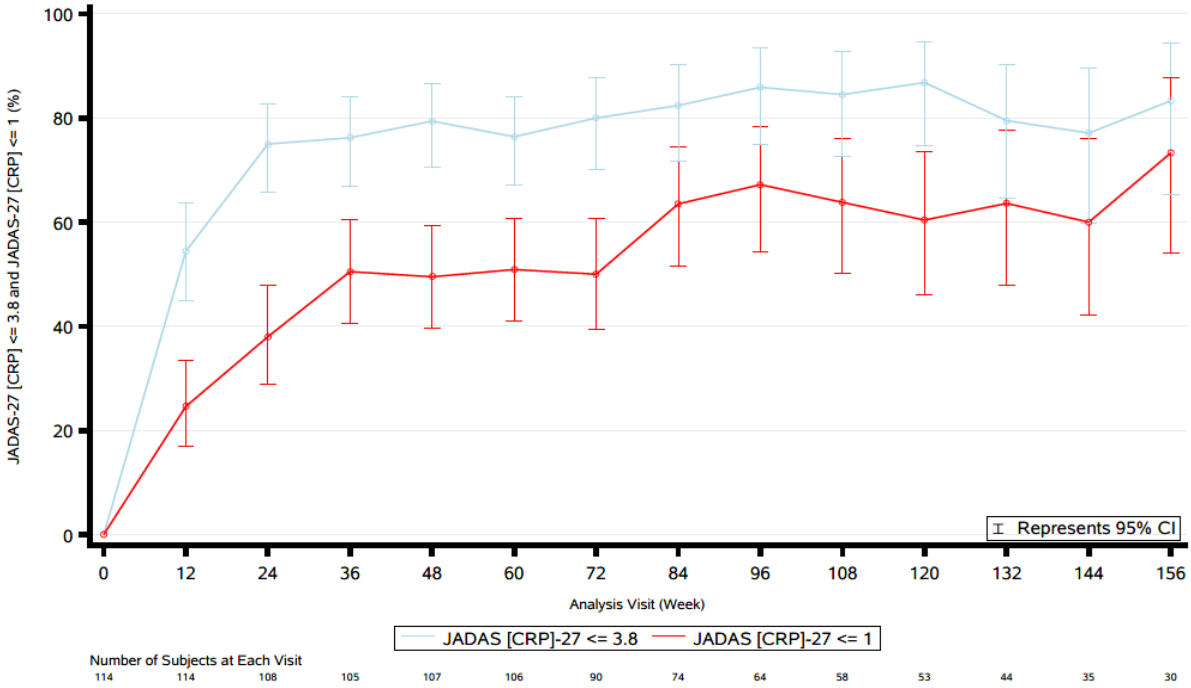
図 2.7.3-4. 活動関節数のベースラインからの変化量（156 週まで，測定値，ITT 集団，パート 1–3）



CI = 信頼区間

Cross reference: M15-340 60w CSR Figure 14.2 8f

図 2.7.3-5. JADAS27-CRP による低疾患活動性及び寛解の基準を達成した被験者の割合（156 週まで，測定値，ITT 集団，パート 1–3）



CI = 信頼区間，CRP = C 反応性蛋白，JADAS = Juvenile Arthritis Disease Activity Score
Cross reference: M15-340 60w CSR Figure 14.2 6f

日本人集団

CHAQ，活動関節数，医師による疾患活動性の全般的評価（VAS），患者/介護者による健康状態の全般的評価（VAS），及び JADAS27-CRP のベースラインからの変化量の 96 週までの推移を，それぞれ M15-340 60w JA Table 14.2 12.2 J，Table 14.2 13.2 J，Table 14.2 15.2 J，Table 14.2 16.2 J，Table 14.2 20.2.2 J に示す。

これらの有効性評価項目では，全体で 12 週及び 48 週にベースラインからの改善が認められた。日本人集団の被験者数が限られているため解釈には注意が必要であるが，全体集団とおおむね同様の改善を示した。

低疾患活動性（JADAS27-CRP ≤ 3.8）を達成した被験者の割合は，12 週で 33.3%（4/12 例），48 週で 66.7%（8/12 例）であった。寛解（JADAS27-CRP ≤ 1）を達成した被験者の割合は，12 週で 8.3%（1 例），48 週で 50.0%（6 例）であった。低疾患活動性又は寛解を達成した被験者の割合は，全体集団とおおむね同様であった（M15-340 60w JA Table 14.2 20.2.4 J，Table 14.2 20.2.5 J）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

病態生理，臨床症状及び治療方針，曝露–反応関係並びに治療反応性は，pcJIA と RA で類似している（2.5.4.2 項）ことから，本試験では成人 RA 患者の有効性を pcJIA 患者に外挿することとした。有効性の外挿を裏付けることを目的として，ウパダシチニブの有効性を pcJIA と RA で比較した。

M15-340 試験には，MTX による治療歴なし，MTX による治療歴あり，bDMARD による治療歴ありの被験者が一定の割合で組み入れられていたことから，成人 RA 患者を対象とした以下の 3 つのウパダシチニブの臨床試験と比較することとした。

- M13-545 試験：
  MTX による治療歴がない中等症から重症の活動性 RA 成人患者を対象としてウパダシチニブ単独療法と MTX 単独療法を比較した，第 III 相，無作為化，二重盲検，国際共同（日本を含む）試験
- M15-555 試験：
  MTX で効果不十分な中等症から重症の活動性 RA 成人患者を対象としてウパダシチニブ単独療法と MTX 単独療法を比較した，第 III 相，無作為化，二重盲検，国際共同（日本を含む）試験
- M13-542 試験：
  bDMARD で効果不十分又は不耐容である中等症から重症の活動性 RA 成人患者を対象として csDMARD 併用下でのウパダシチニブとプラセボを比較した，第 III 相，無作為化，二重盲検，国際共同（日本を含まない）試験

pcJIA の ACR Pediatric コアセットの評価項目は，活動関節数，LOM 関節数，患者/介護者による健康状態の全般的評価，医師による疾患活動性の全般的評価，CHAQ 及び CRP 又は ESR である。一方，RA の ACR コアセットの評価項目は，圧痛関節数，腫脹関節数，患者による疼痛評価，患者による疾患活動性の全般的評価，医師による疾患活動性の全般的評価，患者による身体機能評価，及び ESR 又は CRP であり，pcJIA の ACR Pediatric コアセットと RA の ACR コアセットは，評価項目が完全には一致しない。

そのため，ACR 反応率と ACR Pediatric 反応率を直接比較することは困難であるが，ACR と ACR Pediatric のコアセット項目を個別にみると，疾患活動性/健康状態の評価は，両疾患ともに，100 mm VAS を用いた医師による全般的評価，患者（/介護者）による全般的評価である。疼痛の評価は，RA の ACR コアセットに含まれている一方，一般的な pcJIA の ACR Pediatric コアセットに含まれていないが，M15-340 試験では CHAQ により評価しており，いずれも 100 mm VAS による評価である。身体機能の評価は，RA では HAQ により，pcJIA では CHAQ により，8 機能領域をいずれも 0–3 点で評価し，評価した機能領域の平均値をスコアとしている。関節評価は，RA では 68 関節を対象に圧痛関節数を，66 関節を対象に腫脹関節数を評価した。一方，一般的な pcJIA の ACR Pediatric コアセットには，圧痛関節数及び腫脹関節数は単独では含まれていないが，M15-340 試験では，75 関節を対象に圧痛関節数，66 関節を対象に腫脹関節数も評価している。M15-340 試験で圧痛関節数を評価した 75 関節には，RA の評価関節と共通の 68 関節が含まれていることから，68 関節を対象として比較した。腫脹関節数の評価対象関節

は pcJIA と RA とで共通している。急性期反応物質の評価は，両疾患とも ESR 及び CRP を評価している。したがって，先述した項目を個別に比較することとした。

両疾患で比較可能であった評価項目のベースライン値の比較を表 2.7.3.6-3 に，ベースラインからの変化量の比較を表 2.7.3-13 に示す。

表 2.7.3-13. pcJIA と RA との有効性の比較：ベースラインからの変化量

	M15-340：pcJIA		M15-555：RA		M13-545：RA		M13-542：RA	
	Overall		Upadacitinib 15 mg QD		Upadacitinib 15 mg QD		Upadacitinib 15 mg QD	
Endpoint (pcJIA / RA)	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
Physician's Global Assessment of Disease Activity / Physician's Global Assessment of Disease Activity	107	–45.6 ± 21.28	191	–39.8 ± 24.67	286	–45.4 ± 23.90	152	–40.3 ± 25.30
Patient/Parent Global Assessment of Overall Well Being / Patient's Global Assessment of Disease Activity	116	–24.4 ± 26.95	201	–24.6 ± 30.50	303	–35.5 ± 29.32	159	–27.0 ± 27.80
Pain Assessment in CHAQ / Patient's Assessment of Pain	116	–26.2 ± 25.96	201	–26.4 ± 28.86	303	–37.8 ± 29.28	159	–27.0 ± 27.39
CHAQ Physical Function/ HAQ-DI	115	–0.46 ± 0.616	201	–0.62 ± 0.682	303	–0.84 ± 0.708	159	–0.43 ± 0.572
TJC68[a] / TJC68	120	–6.4 ± 6.62	202	–14.1 ± 13.46	303	–17.1 ± 13.09	160	–16.4 ± 14.95
SJC66 / SJC66	120	–6.9 ± 6.10	202	–10.1 ± 8.76	303	–12.5 ± 9.67	160	–11.0 ± 9.49
ESR	110	–9.18 ± 16.343	200	–18.1 ± 19.25	303	–25.0 ± 26.25	158	–13.2 ± 22.79
CRP	113	–6.104 ± 15.6501	199	–10.15 ± 14.421	302	–19.00 ± 28.295	159	–10.87 ± 22.576

CHAQ = 小児健康評価質問票，CRP = C 反応性蛋白，ESR = 赤血球沈降速度，HAQ-DI = 健康評価質問票-障害指標，pcJIA = 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎，QD = 1 日 1 回，RA = 関節リウマチ，SD = 標準偏差，SJC = 腫脹関節数，TJC = 圧痛関節数

a. M15-340 試験では 75 関節を対象に TJC を評価したが，RA と比較可能とするため 68 関節を対象として算出した。

変化量の算出では，欠測値は補完せず，すべての測定値を解析に含めた。

評価時点：M15-340 試験は 12 週，M15-555 試験は 14 週，M13-545 試験は 12 週，M13-542 試験は 12 週。

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 14.2__12.2，Table 14.2__15.2，Table 14.2__16.2，Table 14.2__17.2，Table 14.2__18.2，M15-340 60w JA Table 14.2__23.2.1_J，Table 14.2__24.2.1_J，Table 14.2__25.2.1_J，RA を対象とした申請資料 M15-555 48w CSR Table 14.2__10_G，Table 14.2__12_G，Table 14.2__14_G，Table 14.2__15_G，Table 14.2__16_G，Table 14.2__17_G，Table 14.2__19_G，Table 14.2__27_G，RA を対象とした申請資料 M13-545 72w CSR Table 14.2__1.7.2_G，Table 14.2__1.18.2_G，

Table 14.2__1.20.2_G，Table 14.2__1.22.2_G，Table 14.2__1.23.2_G，Table 14.2__1.24.2_G，Table 14.2__1.25.2_G，Table 14.2__1.26.2_G，RA を対象とした申請資料 M13-542 60w CSR Table 14.2__15，Table 14.2__17，Table 14.2__19，Table 14.2__20，Table 14.2__21，Table 14.2__22，Table 14.2__23，Table 14.2__24

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨用法・用量の設定根拠は 1.8.3 項に示した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

M15-340 試験のデータカットオフ時点までに得られた記述的な有効性解析から，評価項目の改善が 156 週までおおむね維持されていたことが示された（2.7.3.2.3 項）。

参考文献

該当文献なし

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1. M15-340 試験の要約

資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	開始日/ 登録例数/ 登録目標例数	試験デザイン	治験薬の用量[a] 投与経路及び 投与方法	年齢集団ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性/女性 年齢の中央値	診断 選択基準
5.3.3.2-1 項/ 26 施設/ 日本を含む 8 ヵ国/ パート 1: 7 日間，パート 2: 155 週間，パート 3: 156 週間	2019 年 6 月 24 日 (FSFV)/ 122 例/ 約 124 例	第 I 相，国際共同，非無作為化，非盲検	ウパダシチニブ 低用量: 体重区分に応じて 3 mg BID (経口液剤)，4 mg BID (経口液剤)，又は 15 mg QD (経口錠) 高用量: 体重区分に応じて 6 mg BID (経口液剤)，8 mg BID (経口液剤)，又は 30 mg QD (経口錠)	年齢集団 1 42/11 例 年齢集団 2 53/14 例 年齢集団 3 27/9 例	年齢集団 1 8 例/34 例 14.0 歳 年齢集団 2 14 例/39 例 9.0 歳 年齢集団 3 5 例/22 例 3.0 歳	2 歳以上 18 歳未満で，スクリーニング時の体重が 10 kg 以上の pcJIA 患者

BID = 1 日 2 回，FSFV = 最初の被験者の初回来院，QD = 1 日 1 回，pcJIA = 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎，年齢集団 1 = 12 歳以上 18 歳未満の被験者，年齢集団 2 = 6 歳以上 12 歳未満の被験者，年齢集団 3 = 2 歳以上 6 歳未満の被験者

a. 治験実施計画書第 8.0 版から用いた用量を示す

データカットオフ時点に基づく

表 2.7.3.6-2. 日本人被験者の内訳

	Age 2 to <6 years (N=1) n/N (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n/N (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n/N (%)	Total (N=13) n/N (%)
Completed Study	0	0	0	0
Completed Part 1 Study	0	0	0	0
Completed Part 2 Study	0	0	0	0
Completed Part 3 Study	0	0	0	0
Ongoing Study	1/1 (100)	5/5 (100)	7/7 (100)	13/13 (100)
Ongoing Part 1 Study	0	0	0	0
Ongoing Part 2 Study	0	0	0	0
Ongoing Part 3 Study	1/1 (100)	5/5 (100)	7/7 (100)	13/13 (100)

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

	Age 2 to <6 years (N=1) n/N (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n/N (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n/N (%)	Total (N=13) n/N (%)
Discontinued Study	0	0	0	0
All Reasons for Discontinuation$				
Adverse event	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0
COVID-19 logical restrictions	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
COVID-19 infection	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0
Primary Reason for Discontinuation				
Adverse event	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0
COVID-19 logical restrictions	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
COVID-19 infection	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0

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

Cross reference: M15-340 60w JA Table 14.1_1.2_J

表 2.7.3.6-3. pcJIA と RA との有効性の比較：ベースライン値

	M15-340：pcJIA		M15-555：RA		M13-545：RA		M13-542：RA	
	Overall		Upadacitinib 15 mg QD		Upadacitinib 15 mg QD		Upadacitinib 15 mg QD	
Endpoint (pcJIA / RA)	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
Physician's Global Assessment of Disease Activity / Physician's Global Assessment of Disease Activity	114	55.9 ± 21.78	209	65.7 ± 18.49	301	67.1 ± 17.00	157	68.7 ± 16.59
Patient/Parent Global Assessment of Overall Well Being / Patient's Global Assessment of Disease Activity	118	43.4 ± 24.34	216	62.2 ± 22.29	317	66.6 ± 22.01	163	67.2 ± 19.60
Pain Assessment in CHAQ / Patient's Assessment of Pain	118	44.2 ± 24.69	216	62.3 ± 22.53	317	68.4 ± 20.60	163	68.2 ± 19.77
CHAQ Physical Function/ HAQ-DI	118	0.937 ± 0.7307	216	1.5 ± 0.66	317	1.6 ± 0.67	163	1.7 ± 0.64
TJC68[a] / TJC68	122	7.5 ± 7.82	217	24.5 ± 15.10	317	25.4 ± 14.42	164	27.8 ± 16.31
SJC66 / SJC66	122	8.6 ± 7.02	217	16.4 ± 10.94	317	16.9 ± 10.35	164	17.0 ± 10.75
ESR	116	19.3 ± 17.12	217	41.8 ± 23.74	317	46.7 ± 26.74	164	44.8 ± 27.22
CRP	122	8.50 ± 15.626	217	14.0 ± 16.49	317	23.0 ± 27.37	164	16.2 ± 18.62

CHAQ = 小児健康評価質問票，CRP = C 反応性蛋白，ESR = 赤血球沈降速度，HAQ-DI = 健康評価質問票-障害指標，pcJIA = 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎，QD = 1 日 1 回，RA = 関節リウマチ，SD = 標準偏差，SJC = 腫脹関節数，TJC = 圧痛関節数

a. M15-340 試験では 75 関節を対象に TJC を評価したが，RA と比較可能とするため 68 関節を対象として算出した。

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 14.1__5.2，M15-340 60w JA Table 14.2__23.1.1_J，Table 14.2__24.1.1_J，Table 14.2__25.1.1_J，RA を対象とした申請資料 M15-555 14w CSR Table 14.1__3.1，RA を対象とした申請資料 M13-545 24w CSR Table 14.1__1.3.1_G，RA を対象とした申請資料 M13-542 24w CSR Table 14.1__3.1

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 4
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 4
2.7.4.1.1.1 有害事象の評価方法 4
2.7.4.1.1.2 統計解析 5
2.7.4.1.1.2.1 解析対象集団 5
2.7.4.1.1.2.2 有害事象 5
2.7.4.1.1.2.3 臨床検査 8
2.7.4.1.1.2.4 バイタルサイン 8
2.7.4.1.1.2.5 成長に関する評価 8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2 有害事象 9
2.7.4.2.1 有害事象の解析 9
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 9
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 15
2.7.4.2.1.3 治験薬と関連ありの有害事象 18
2.7.4.2.1.4 高度の有害事象 18
2.7.4.2.1.5 発現時期別の有害事象 18
2.7.4.2.1.6 死亡 18
2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象 19
2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象 19
2.7.4.2.1.8.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 19
2.7.4.2.1.8.2 精神障害に分類される有害事象 19
2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 21
2.7.4.2.1.9.1 感染症 22
2.7.4.2.1.9.2 薬剤に関連する肝障害及び生化学的検査に関連する有害事象 23
2.7.4.2.1.9.3 血液学的検査に関連する有害事象 25
2.7.4.2.1.9.4 骨折 26
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 27
2.7.4.3 臨床検査値の評価 27
2.7.4.3.1 血液学的検査 27

2.7.4.3.2 血液生化学的検査 27
2.7.4.3.2.1 脂質への影響 27
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 28
2.7.4.5 成長及び発達の評価 28
2.7.4.5.1 身長と身長発育 28
2.7.4.5.2 BMI 30
2.7.4.5.3 体重 31
2.7.4.5.4 タナー段階 32
2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 33
2.7.4.6.1 内因性要因 33
2.7.4.6.2 外因性要因 33
2.7.4.6.3 薬物相互作用 33
2.7.4.6.4 妊娠及び授乳時の使用 33
2.7.4.6.5 過量投与 33
2.7.4.6.6 薬物乱用 33
2.7.4.6.7 離脱症状及び反跳現象 33
2.7.4.6.8 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 34
2.7.4.7 市販後データ 34
2.7.4.8 付録 40

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
BMI	body mass index	体容量指数
CDC	Center for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus Disease - 2019	新型コロナウイルス感染症
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
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
EAER	exposure-adjusted event rate	100 人年あたりの発現件数
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
JAK	Janus activated kinase	ヤヌスキナーゼ
JIA	juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NMSC	nonmelanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
pcJIA	polyarticular course juvenile idiopathic arthritis	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
pJIA	polyarticular juvenile idiopathic arthritis	多関節炎型若年性特発性関節炎
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PT	preferred term	基本語
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
sJIA	systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
SOC	system organ class	器官別大分類
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

pcJIA 患者を対象とした第 I 相試験である M15-340 試験を評価資料としてウパダシチニブの安全性を評価した。

M15-340 試験は，3 つのパートからなる第 I 相，国際共同，非無作為化，非盲検試験であり，日本人被験者はパート 3 に組み入れられた。本試験は実施中であり，本概要では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点の結果を示す。

試験デザインの詳細は，2.7.3.1.2 項に示す。

2.7.4.1.1.1 有害事象の評価方法

治験薬との因果関係の有無にかかわらず，治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象とした。すなわち，有害事象とは，治験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状又は病気のことであり，治験薬との因果関係の有無は問わない。

以下に M15-340 試験での有害事象の調査期間，重症度及び治験薬との因果関係の評価について示す。

有害事象の調査期間

文書同意取得から治験薬投与開始までは重篤な有害事象及び治験実施計画書の手順と関連した非重篤な有害事象を，治験薬投与開始から最終投与日の 30 日後まではすべての有害事象を収集した。

有害事象の重症度

治験責任医師は，NCI CTCAE（version 5.0）に従い有害事象の重症度を評価した。CTCAE に基準がない事象は，以下の基準に従った。

- 軽度（グレード 1）：症状がない又は軽度の症状がある，臨床所見又は検査所見のみ，治療を要さない
- 中等度（グレード 2）：最小限 / 局所的 / 非侵襲的治療を要する，年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限（身の回り以外の日常生活動作とは，食事の準備，日用品や衣服の買物，電話の使用，金銭の管理などをさす）
- 高度（グレード 3）：重症又は医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすものではない，入院又は入院期間の延長を要する，身の回りの日常生活動作の制限（身の回りの日常生活動作とは，入浴，着衣・脱衣，食事の摂取，トイレの使用，薬の内服，寝たきりではない状態をさす）

- 生命を脅かす（グレード 4）：緊急処置を要する
- 有害事象による死亡（グレード 5）

<u>治験薬との因果関係</u>

治験責任医師は，以下の定義に従い有害事象と治験薬との因果関係を評価した。

治験薬との因果関係	定義
関連あり （Reasonable Possibility）	有害事象の発現時期，生物学的妥当性，臨床的判断，潜在的代替要因を含む要因を考慮した上で，因果関係を示唆する十分な証拠（情報）がある。
関連なし （No Reasonable Possibility）	有害事象の発現時期，生物学的妥当性，臨床的判断，潜在的代替要因を含む要因を考慮した上で，因果関係を示唆する証拠（情報）は不十分である。

静脈血栓塞栓症を含むすべての潜在的な心血管事象及びすべての死亡例は，独立した外部専門家による心血管系評価委員会が評価した。急性特発性消化管穿孔の可能性がある事象は，独立した内部の評価委員が評価した。

2.7.4.1.1.2 統計解析

2.7.4.1.1.2.1 解析対象集団

M15-340 試験の安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

日本はパート 3（追加安全性コホート）に参加しており，日本人を対象とした部分集団解析も実施した。

2.7.4.1.1.2.2 有害事象

治験薬投与開始日から最終投与日の 30 日後までに発現した有害事象を解析対象とした。

有害事象発現日と治験薬投与開始日が同じである有害事象は，有害事象発現時刻と治験薬投与開始時刻が収集され，かつ有害事象発現時刻が治験薬投与開始時刻よりも前である場合を除き，解析対象とした。収集された有害事象の発現日が不完全な場合は，その有害事象が治験薬投与後に発現したものではないことを確認する他の証拠がある場合を除き，解析対象とした。

有害事象は，MedDRA version 27.1 の SOC 及び PT を用いてコード化した。有害事象は，発現した例数及び発現割合を算出した。同一 PT が複数回発現した被験者は，その PT（重症度及び治験薬との因果関係の集計では最悪のカテゴリ）で 1 回のみ集計した。

有害事象の重症度は，グレード 1 を軽度，グレード 2 を中等度，グレード 3–5 を高度として集計した。有害事象の要約では，発現割合及び 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，投与を完了した被験者では「治験薬最終投与日の 30 日後又はデータカットオフ日のいずれか早い日 - 投与開始日 + 1 日」，投与を継続中の被験者では「データカットオフ日 - 投与開始日 + 1 日」と定義した。

特に注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4-1 に示す。

特に注目すべき有害事象は，SAP（M15-340 60w CSR Appendix 16.1__9.1 Section 9.2.1.6）で事前に規定した。網膜剥離，重篤な過敏症反応及び骨折は，治験実施計画書及び SAP では特に注目すべき有害事象としていなかったが，治験薬概要書（第 15 版）では特に注目すべき有害事象としていた。本概要では，網膜剥離，重篤な過敏症反応及び骨折も特に注目すべき有害事象として評価した。

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" excluding Tuberculosis and Herpes Zoster
悪性疾患	Possible Malignancy	SMQ	Narrow	"Malignancies"
悪性腫瘍	Malignancy	SMQ		"Malignant tumours"
NMSC	NMSC	SMQ	Broad	Skin Malignant tumours (Broad SMQ) removing Melanoma CMQ
NMSC を除く悪性腫瘍	Malignancy excluding NMSC			"Malignant tumours" SMQ removing NMSC output
リンパ腫	Lymphoma	SMQ		"Malignant Lymphomas"
薬剤に関連する肝障害	Hepatic Disorder	SMQ	Narrow	"Drug Related Hepatic Disorders"
消化管穿孔	Adjudicated Gastrointestinal Perforations	Output from GI perforations adjudication		
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)"

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
帯状疱疹	Herpes Zoster	CMQ		"Herpes Zoster"
CPK 増加	CPK Elevation	PT		Search only for the PT of "Blood creatine phosphokinase increased"
腎機能障害	Renal Dysfunction	SMQ	Narrow	"Acute Renal Failure"
活動性結核	Active Tuberculosis	CMQ		"Active Tuberculosis"
心血管事象 MACE 心血管事象による死亡 非致死性心筋梗塞 非致死性脳卒中 死亡（原因未特定 / 不明） その他の心血管事象	Adjudicated Cardiovascular Events MACE* Cardiovascular Death Non-fatal myocardial infarction Non-fatal stroke Undetermined/Unknown cause of deaths Other cardiovascular events	Output from CAC		
血栓性事象 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症 肺塞栓症 その他の静脈血栓症 動脈血栓塞栓症	Adjudicated Thrombotic Events Venous thromboembolic events** Deep Vein Thrombosis Pulmonary embolism Other Venous Thrombosis Arterial Thromboembolic events (non-cardiac, non-neurologic)	Output from CAC		
網膜剥離	Retinal Detachment	Retinal Detachment (Upadacitinib Product Specific – PMQ) PTs		“Macular Detachment”, “Retinal detachment”, “Retinal tear”, “Rhegmatogenous retinal detachment”, “Serous retinal detachment”, “Tractional retinal detachment”, “Proliferative vitreoretinopathy”
重篤な過敏症反応	Serious Hypersensitivity Reactions	SMQ	Narrow	“Anaphylactic Reaction” “Angioedema”
骨折	Bone Fractures	CMQ		“Bone fractures”

CAC = Cardiovascular Adjudication Committee, CMQ = company MedDRA query, CPK = creatine phosphokinase, GI = gastrointestinal, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, NMSC = nonmelanoma skin cancer, PT = preferred term, PMQ = product MedDRA query, SAE = serious adverse event, SMQ = standardized MedDRA query

* 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).

2.7.4.1.1.2.3 臨床検査

各臨床検査パラメータについて，測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

潜在的に臨床的に重要な基準に該当した被験者数及びその割合を集計した。潜在的に臨床的に重要な基準は，NCI CTCAE 基準のグレード 3 又は 4 に基づいて決定した。

潜在的な Hy's Law を評価するため，肝障害に関連する臨床検査値が基準に該当した被験者及びその割合を集計した。

2.7.4.1.1.2.4 バイタルサイン

各バイタルサインパラメータについて，測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

潜在的に臨床的に重要な基準に該当した被験者数及びその割合を算出した。潜在的に臨床的に重要な基準は，M15-340 60w CSR Appendix 16.1　9.1 Section 9.4.1 に示す。

2.7.4.1.1.2.5 成長に関する評価

成長に関して，身長，BMI，体重，及びタナー段階により評価した。

身長，BMI の測定値の経時的な解析に加え，年齢と性別で調整した標準化された身長及び BMI（z スコア）を解析した。WHO 成長曲線を用いて標準化した。

身長及び BMI について，測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を性別ごとに算出した。身長及び BMI の z スコアについても，同様に要約統計量を算出した。

身長及び BMI の z スコアについて，潜在的に臨床的に重要な基準に該当した被験者数及びその割合を算出した。更に，身長 z スコアが減少した被験者数及びその割合を算出した。

体重の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を性別ごとに算出した。また，潜在的に臨床的に重要な基準に該当した被験者数及びその割合を算出した。

タナー段階については，タナー段階の達成を 2 分類（適切 / 不適切）し，被験者数及びその割合を算出した。

成長に関する解析方法の詳細は，M15-340 60w CSR Appendix 16.1　9.1 Section 9.5 に示す。

日本人集団の解析では，身長及び BMI の z スコアの算出方法は，Isojima 及び Kato らの報告 [1-4] に基づいた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

全体集団

組入れ被験者数は試験全体で 122 例（2 歳以上 6 歳未満が 27 例，6 歳以上 12 歳未満が 53 例，12 歳以上 18 歳未満が 42 例）であり，すべての被験者にウパダシチニブが投与されたため，安全性解析対象集団は 122 例であった（M15-340 60w CSR Table 14.1__3.2）。パート別では，パート 1 で 2 歳以上 6 歳未満が 14 例，6 歳以上 12 歳未満が 19 例，12 歳以上 18 歳未満が 18 例，パート 3 で 2 歳以上 6 歳未満が 13 例，6 歳以上 12 歳未満が 34 例，12 歳以上 18 歳未満が 24 例であった。体重が 30 kg 未満の被験者は，パート 1 で 19 例，パート 3 で 29 例であった（M15-340 60w CSR Table 14.1__4.1）。

ウパダシチニブの曝露期間は，平均値 748.8 日，中央値 729.5 日であり，総曝露は 254.6 人年であった。ウパダシチニブを 52 週間以上投与された被験者数は，113 例（92.6%）であった（M15-340 60w CSR Table 14.1__3.1，Table 14.3__1.1.4）。

日本人集団

組入れ被験者数は 13 例（2 歳以上 6 歳未満が 1 例，6 歳以上 12 歳未満が 5 例，12 歳以上 18 歳未満が 7 例）であり，すべての被験者にウパダシチニブが投与されたため，日本人集団の安全性解析対象集団は 13 例であった（M15-340 60w JA Table 14.1__3.2_J）。

ウパダシチニブの曝露期間は，平均値 594.8 日，中央値 618.0 日であり，総曝露は 21.2 人年であった。ウパダシチニブを 52 週間以上投与された被験者数は，13 例（100.0%）であった（M15-340 60w JA Table 14.1__3.2_J，Table 14.3__1.1.5_J）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的データ及びその他の特性を 2.7.3.2.1 項に示す。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

全体集団

有害事象の概要を表 2.7.4-2（発現割合）及び表 2.7.4-3（EAER）に示す。

有害事象の EAER は，12 歳以上 18 歳未満の年齢集団と比較して 2 歳以上 6 歳未満の年齢集団及び 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で高かった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で，非重篤であった。多くの有害事象は，治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は，ほとんど認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-2. 有害事象の概要（発現割合，パート 1–3，全体集団）

	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
Subjects with:				
Any adverse event (AE)	27 (100)	51 (96.2)	42 (100)	120 (98.4)
Any serious AE	4 (14.8)	6 (11.3)	7 (16.7)	17 (13.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug	5 (18.5)	24 (45.3)	22 (52.4)	51 (41.8)
Any serious AE with reasonable possibility of being related to study drug	0	3 (5.7)	3 (7.1)	6 (4.9)
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	3 (5.7)	3 (7.1)	6 (4.9)
Any AE leading to death	0	0	0	0
Any severe (grade 3+) AE	3 (11.1)	7 (13.2)	7 (16.7)	17 (13.9)
Death	0	0	0	0
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	0
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 14.3__1.1.3

表 2.7.4-3. 有害事象の概要（EAER，パート 1–3，全体集団）

	Age 2 to <6 years (N=27) (PYs=62.5) Events (E/100PYs)	Age 6 to <12 years (N=53) (PYs=110.7) Events (E/100PYs)	Age 12 to <18 years (N=42) (PYs=81.4) Events (E/100PYs)	Total (N=122) (PYs=254.6) Events (E/100PYs)
Subjects with:				
Any adverse event (AE)	365 (584.1)	603 (544.9)	304 (373.2)	1272 (499.6)
Any serious AE	5 (8.0)	10 (9.0)	11 (13.5)	26 (10.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug	21 (33.6)	203 (183.4)	85 (104.4)	309 (121.4)
Any serious AE with reasonable possibility of being related to study drug	0	3 (2.7)	3 (3.7)	6 (2.4)
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	4 (3.6)	3 (3.7)	7 (2.7)
Any AE leading to death	0	0	0	0
Any severe (grade 3+) AE	4 (6.4)	10 (9.0)	11 (13.5)	25 (9.8)
Death	0	0	0	0
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	0
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Cross reference: M15-340 60w CSR Table 14.3 1.1.5

日本人集団

有害事象の概要を表 2.7.4-4（発現割合）及び表 2.7.4-5（EAER）に示す。

有害事象の EAER は，2 歳以上 18 歳未満の被験者で全体集団とおおむね同様であった。すべての有害事象は，軽度又は中等度で，非重篤であった。多くの有害事象は，治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-4. 有害事象の概要（発現割合，日本人集団）

	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
Subjects with:				
Any adverse event (AE)	1 (100)	5 (100)	7 (100)	13 (100)
Any serious AE	0	0	0	0
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug	0	1 (20.0)	4 (57.1)	5 (38.5)
Any serious AE with reasonable possibility of being related to study drug	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	0	0	0
Any AE leading to death	0	0	0	0
Any severe (grade 3+) AE	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	0
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Cross reference: M15-340 60w JA Table 14.3__1.1.3_J

表 2.7.4-5. 有害事象の概要（EAER，日本人集団）

	Age 2 to <6 years (N=1) (PYs=1.1) Events (E/100PYs)	Age 6 to <12 years (N=5) (PYs=8.5) Events (E/100PYs)	Age 12 to <18 years (N=7) (PYs=11.5) Events (E/100PYs)	Total (N=13) (PYs=21.2) Events (E/100PYs)
Subjects with:				
Any adverse event (AE)	14 (1226.3)	32 (375.3)	53 (460.7)	99 (467.6)
Any serious AE	0	0	0	0
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug	0	1 (11.7)	16 (139.1)	17 (80.3)
Any serious AE with reasonable possibility of being related to study drug	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	0	0	0
Any AE leading to death	0	0	0	0
Any severe (grade 3+) AE	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	0
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
E/100PYs = Events per 100 patient-years.

Cross reference: M15-340 60w JA Table 14.3 1.1.5 J

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

全体集団

いずれかの年齢集団で発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.4-6 に，すべての有害事象を 2.7.6 項に示す。

パート 1–3 の全体での有害事象の発現割合は，98.4%（120/122 例）であった。

パート 1–3 の全体で最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であった。SOC「感染症および寄生虫症」のうち，全体で発現割合が 10%以上の有害事象は，上気道感染，上咽頭炎，COVID-19，胃腸炎，インフルエンザ，中耳炎及び咽頭炎であった。

表 2.7.4-6. 発現割合 10%以上の有害事象（全体集団）

MedDRA 27.1 Preferred Term	Age 2 to< 6 Years (N = 27) n (%)	Age 6 to< 12 Years (N = 53) n (%)	Age 12 to < 18 Years (N = 42) n (%)	Total (N = 122) n (%)
Any adverse event	27 (100)	51 (96.2)	42 (100)	120 (98.4)
上気道感染	18 (66.7)	21 (39.6)	17 (40.5)	56 (45.9)
上咽頭炎	10 (37.0)	25 (47.2)	17 (40.5)	52 (42.6)
COVID-19	7 (25.9)	20 (37.7)	14 (33.3)	41 (33.6)
発熱	12 (44.4)	19 (35.8)	4 (9.5)	35 (28.7)
胃腸炎	13 (48.1)	11 (20.8)	8 (19.0)	32 (26.2)
腹痛	4 (14.8)	8 (15.1)	7 (16.7)	19 (15.6)
頭痛	0	12 (22.6)	5 (11.9)	17 (13.9)
悪心	2 (7.4)	7 (13.2)	7 (16.7)	16 (13.1)
インフルエンザ様疾患	7 (25.9)	5 (9.4)	3 (7.1)	15 (12.3)
インフルエンザ	5 (18.5)	5 (9.4)	5 (11.9)	15 (12.3)
嘔吐	8 (29.6)	4 (7.5)	2 (4.8)	14 (11.5)
若年性特発性関節炎	4 (14.8)	7 (13.2)	3 (7.1)	14 (11.5)
咳嗽	3 (11.1)	8 (15.1)	3 (7.1)	14 (11.5)
中耳炎	7 (25.9)	5 (9.4)	1 (2.4)	13 (10.7)
咽頭炎	5 (18.5)	4 (7.5)	4 (9.5)	13 (10.7)
関節痛	1 (3.7)	7 (13.2)	5 (11.9)	13 (10.7)
気管支炎	6 (22.2)	1 (1.9)	4 (9.5)	11 (9.0)
ウイルス感染	2 (7.4)	8 (15.1)	0	10 (8.2)
上腹部痛	0	6 (11.3)	2 (4.8)	8 (6.6)
レンサ球菌性咽頭炎	5 (18.5)	2 (3.8)	1 (2.4)	8 (6.6)
挫傷	0	6 (11.3)	2 (4.8)	8 (6.6)
消化管感染	1 (3.7)	6 (11.3)	0	7 (5.7)

MedDRA 27.1 Preferred Term	Age 2 to< 6 Years (N = 27) n (%)	Age 6 to< 12 Years (N = 53) n (%)	Age 12 to < 18 Years (N = 42) n (%)	Total (N = 122) n (%)
結膜炎	5 (18.5)	1 (1.9)	0	6 (4.9)
鼻炎	3 (11.1)	2 (3.8)	1 (2.4)	6 (4.9)
下痢	4 (14.8)	1 (1.9)	0	5 (4.1)
蟯虫症	3 (11.1)	0	0	3 (2.5)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Cross reference: M15-340 60w CSR Table 14.3　1.2.3

日本人集団

日本人集団のいずれかの年齢集団で発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.4-7 に，すべての有害事象を表 2.7.4.8-1 に示す。

有害事象の発現割合は，100.0%（13/13 例）であった。

最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であった。SOC「感染症および寄生虫症」のうち，全体で発現割合が 10%以上の有害事象は，インフルエンザ，COVID-19，上咽頭炎，気管支炎，上気道感染及び咽頭炎であった。

表 2.7.4-7.　発現割合 10%以上の有害事象（日本人集団）

MedDRA 27.1 Preferred Term	Age 2 to < 6 Years (N = 1) n (%)	Age 6 to < 12 Years (N = 5) n (%)	Age 12 to < 18 Years (N = 7) n (%)	Total (N = 13) n (%)
Any adverse event	1 (100)	5 (100)	7 (100)	13 (100)
インフルエンザ	1 (100)	2 (40.0)	5 (71.4)	8 (61.5)
COVID-19	0	2 (40.0)	4 (57.1)	6 (46.2)
上咽頭炎	1 (100)	3 (60.0)	2 (28.6)	6 (46.2)
発熱	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
気管支炎	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
上気道感染	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
挫傷	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
湿疹	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
口内炎	0	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (15.4)
嘔吐	1 (100)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
咽頭炎	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
靭帯捻挫	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
頭痛	0	2 (40.0)	0	2 (15.4)
上気道の炎症	0	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (15.4)

MedDRA 27.1 Preferred Term	Age 2 to < 6 Years (N = 1) n (%)	Age 6 to < 12 Years (N = 5) n (%)	Age 12 to < 18 Years (N = 7) n (%)	Total (N = 13) n (%)
貧血	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
便秘	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
食物アレルギー	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
胃腸炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
麦粒腫	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
ノロウイルス感染	1 (100)	0	0	1 (7.7)
口腔ヘルペス	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
肺炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
節足動物咬傷	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
熱中症	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
手首関節骨折	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
単球数減少	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
血小板数増加	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
肥満	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
線維筋痛	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
若年性特発性関節炎	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
四肢痛	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
仙腸骨炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
側弯症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
月経困難症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
喘息	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
咳嗽	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
咳喘息	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
発疹	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
皮膚色素減少	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
蕁麻疹	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

Cross reference: M15-340 60w JA Table 14.3　1.2.3_J

2.7.4.2.1.3 治験薬と関連ありの有害事象

全体集団

治験薬と関連ありの有害事象を 2.7.6 項に示す。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，41.8%（51/122 例）であった。

パート 1–3 の全体で発現割合が 5%以上の治験薬と関連ありの有害事象は，上咽頭炎，上気道感染，腹痛，悪心及び頭痛であった。

日本人集団

日本人集団の治験薬と関連ありの有害事象を表 2.7.4.8-2 に示す。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，38.5%（5/13 例）であった。

全体で発現割合が 5%以上の治験薬と関連ありの有害事象は，インフルエンザ，口内炎，気管支炎，COVID-19，胃腸炎，上咽頭炎，口腔ヘルペス，単球数減少及び血小板数増加であった。

2.7.4.2.1.4 高度の有害事象

全体集団

重症度別の有害事象を 2.7.6 項に示す。

パート 1–3 の全体では，ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現割合は，13.9%（17/122 例）であった。発現例数が 2 例以上であった高度の有害事象は，若年性特発性関節炎であった。

日本人集団

日本人集団の重症度別の有害事象を表 2.7.4.8-3 に示す。

高度の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 発現時期別の有害事象

パート 1–3 の全体で発現割合が 20%以上であった有害事象は，上気道感染，上咽頭炎，COVID-19，発熱及び胃腸炎であり（表 2.7.4-6），これらの有害事象で最も発現割合が高かった発現時期は，すべて投与開始から 3 ヵ月未満であった（M15-340 60w JA Table 14.3　1.10_J）。

2.7.4.2.1.6 死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4-2）。

2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象

全体集団

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.8-4 に，重篤な有害事象（発現割合）を 2.7.6 項に，重篤な有害事象の叙述を M15-340 60w CSR Section 14.3__3 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は，13.9%（17/122 例）であった。

パート 1 では，重篤な有害事象は認められなかった（M15-340 60w CSR Table 14.3__1.3.1）。パート 2 及び 3 では，重篤な有害事象の多くは 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団又は 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団で認められた。2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は，若年性特発性関節炎（3.3%［4/122 例］）であった。

日本人集団

重篤な有害事象は認められなかった（M15-340 60w JA Table 14.3__1.3.3_J）。

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

全体集団

治験薬の投与中止に至った有害事象を 2.7.6 項に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，4.9%（6/122 例）であった。

パート 1 では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（M15-340 60w CSR Table 14.3__1.4.1）。

パート 2 及び 3 の全体で治験薬の投与中止に至った有害事象は，6 歳以上 12 歳未満の年齢集団（3 例に 4 件［若年性特発性関節炎 2 件，腹痛及び悪心各 1 件］）及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団（3 例に 3 件［若年性特発性関節炎 2 件，上咽頭炎 1 件］）で認められた（M15-340 60w CSR Table 14.3__2.4）。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，若年性特発性関節炎（3.3%［4 例］）であった。治験薬の投与中止に至った若年性特発性関節炎の 4 件のうち 1 件は重篤であった。

日本人集団

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（M15-340 60w JA Table 14.3__1.4.3_J）。

2.7.4.2.1.8.2 精神障害に分類される有害事象

一般的に小児の JIA 患者集団では精神障害のリスクが高いことから，精神障害について検討した。

背景

JIA 患者は，JIA に罹患していない人に比べ精神障害を有する可能性が高いことが示されている研究もあるが [5-9]，リスクの増加が認められなかった研究もある [10,11]。方法論の違い，少数の症例数及び集団の不均一性が，精神症状や精神事象に対する JIA の影響を十分に理解することに影響を与える [12,13]。JIA 患児は健康な小児と比較して不安やうつ病になりやすいことに焦点を当てている研究がある [7,12,14-16]。体系的な文献の評価によると，バリデートされたうつ症状を評価するスクリーニングを使用した研究で，JIA 患児の 7%–36%に臨床的に意義のあるうつ症状があることが示されている [13]。スウェーデンの大規模な登録研究では，気分障害及び不安障害の発現割合は 1000 人年あたり 15.1 件と推定された。一方，その他すべての個々の障害（自殺行動，摂食障害，睡眠障害，物質使用障害，精神障害）の発現割合は 1000 人年あたり約 0.2–3.1 件であった [8]。このスウェーデンの研究では，年齢，性別，地理的条件を合わせたコホートと比較したところ，JIA 患者では転帰（あらゆる精神障害，気分障害，不安障害，自殺行動及び睡眠障害）のリスクが有意に増加した（調整 HR は，摂食障害 1.39［95%CI：1.04–1.85］，睡眠障害 1.91［95%CI：1.41–2.59］，自殺行動 1.6［95%CI：1.23–2.07］）。しかしながら，このコホートの同性の兄弟姉妹がいるサブグループでは，兄弟姉妹と比較して JIA 患者でのリスクの有意な増加は認められず，HR はおおむね軽減した。この知見は，疾患自体の潜在的な影響に加え，遺伝的要因及び環境的要因の両方の影響を受けている JIA 患者での精神障害リスクを理解することの複雑さを浮き彫りにしている。

結果

パート 1–3 の全体では，SOC「精神障害」の有害事象は 18 例（14.8%）に認められたが，これらの被験者のほとんどは 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団（9 例［17.0%］）及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団（7 例［16.7%］）であった（M15-340 60w CSR Section 12.2.1.3.3）。SOC「精神障害」で 2 例以上に認められた有害事象は，うつ病，初期不眠症，注意欠如・多動性障害，不安及び気分変化であった。うつ病の被験者（うつ病又は大うつ病の 5 例）のうち，2 例は精神疾患の既往歴（1 例はうつ病の既往歴，1 例は精神障害の家族歴［この被験者には，自殺念慮の有害事象も認められた］）を有していた。不安の被験者（2 例）には，精神障害の既往歴はなかった。

SOC「精神障害」の有害事象が認められた被験者の多くは女性であった（M15-340 60w CSR Appendix 16.2 7.1）。有害事象の多くは，非重篤で，軽度又は中等度であり，治験薬と関連なしと判断された（M15-340 60w CSR Table 14.3 1.3.3，Table 14.3 1.7.3，Table 14.3 1.6.3）。SOC「精神障害」のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（M15-340 60w CSR Table 14.3 1.4.3）。SOC「精神障害」のうち，重篤な有害事象は 2 例（転換性障害及び自殺念慮）で認められ，いずれも高度であった。いずれの事象も 12 歳以上 18 歳未満の女性被験者で認められた。

重篤な転換性障害は，女性被験者で認められた。この被験者には精神障害や行動障害の既往歴はなく，薬物使用 / 乱用の既往歴もなかったが，当該有害事象が認められる前に学校でいじめを受けていた（M15-340 60w CSR Section 12.2.1.3.3 及び Table 14.3　2.3）。学校でのいじめにより，被験者は声が聞こえ，自傷行為がみられ，精神科医の診察を受けた。当該被験者は，幻聴も併発した。神経学的検査では，所見は認められなかった。転換性障害及び幻聴は，データカットオフ時も継続しており，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された（M15-340 60w CSR Appendix 16.2　7.1）。転換性障害は，小児期及び青少年期に，特に女性で多くみられ，通常はストレス因子（治験責任医師が報告した学校でのいじめ）と関連していることを考慮すると，治験薬の投与と因果関係がある可能性は低いと治験依頼者は判断した。

重篤な自殺念慮は，女性被験者で認められた。この被験者は，精神障害の家族歴があり，非重篤のうつ病の既往歴があり，抗うつ薬の投薬と心理療法を受けていた（M15-340 60w CSR Section 12.2.1.3.3 及び Table 14.3　2.3）。当該被験者は，うつ病の悪化及び自殺念慮により入院したが，適切な薬物療法により症状は回復した。当該有害事象がみられた後も，治験薬を投与中止せずに治療を継続しても再発しなかった。当該有害事象は，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。また，この集団では精神障害の発現割合が高いことと家族歴があることを考慮すると，治験薬の投与と因果関係がある可能性は低いと治験依頼者は判断した。

日本人集団では精神障害の有害事象は認められなかった（表 2.7.4.8-1）。

結論

2 例以上に認められた精神障害の有害事象は，うつ病，初期不眠症，注意欠如・多動性障害，不安及び気分変化であり，その多くが女性青少年被験者で認められており，学齢期 / 青少年期の JIA 患者集団に関する文献報告と一致していた。

2.7.4.2.1.9　器官別又は症候群別有害事象の解析

特に注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4-8 に示す。特に注目すべき有害事象の叙述を M15-340 60w CSR Section 14.3　3 に示す。

パート 1 では，特に注目すべき有害事象は認められなかった。パート 2 及び 3 では，悪性腫瘍（NMSC，NMSC を除く悪性腫瘍，リンパ腫を含む），消化管穿孔，腎機能障害，活動性結核，心血管事象，血栓性事象，網膜剥離及び重篤な過敏症反応の特に注目すべき有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-8. 特に注目すべき有害事象の概要

	Age 2 to < 6 Years (N = 27) (PY = 62.5) E (E/100 PY)	Age 6 to < 12 Years (N = 53) (PY = 110.7) E (E/100 PY)	Age 12 to < 18 Years (N = 42) (PY = 81.4) E (E/100 PY)	Total (N = 122) (PY = 254.6) E (E/100 PY)
重篤な感染症	1 (1.6)	2 (1.8)	1 (1.2)	4 (1.6)
日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (0.8)
帯状疱疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)
薬剤に関連する肝障害	2 (3.2)	11 (9.9)	6 (7.4)	19 (7.5)
貧血	2 (3.2)	3 (2.7)	1 (1.2)	6 (2.4)
好中球減少症	0	7 (6.3)	0	7 (2.7)
リンパ球減少症	0	2 (1.8)	2 (2.5)	4 (1.6)
CPK 増加	0	6 (5.4)	3 (3.7)	9 (3.5)
骨折	1 (1.6)	7 (6.3)	3 (3.7)	11 (4.3)

CPK = creatine phosphokinase, E/100 PY = events per 100 patient-year
Cross reference: M15-340 60w CSR Table 14.3__1.1.5

2.7.4.2.1.9.1 感染症

重篤な感染症

背景

成人 RA 患者は，RA に罹患していない人に比べ入院を要する感染症のリスクが高く [17]，疾患活動性は感染症のリスク増加と関連している [18]。一般の集団と比較した小児の JIA 患者での感染症リスクは，十分に理解されていない。メディケイドデータを使用した米国の研究では，MTX 又は TNF 阻害薬を服用中ではない JIA 患者は，JIA に罹患していない対照コホートの小児（19 歳未満）と比べ感染症のリスクが高いことが判明した [19]。この研究では，経口グルココルチコイドを服用中ではない JIA 患者の入院を要する細菌感染症の推定発現割合は，100 人年あたり 2.3（95%CI：2.1–2.6）であった。成人と同様に，小児患者の感染症のリスクは，リスクに影響を与える可能性があるグルココルチコイド，MTX 及びその他の治療への曝露に加え，疾患自体の影響により複雑化している。

結果

パート 1–3 で，重篤な感染症の EAER は年齢集団間で同様であった（表 2.7.4-8）。重篤な感染症として，大腸菌性尿路感染（治験薬の休薬あり：6 歳以上 12 歳未満の年齢集団），敗血症（治験薬の休薬あり：2 歳以上 6 歳未満の年齢集団），上気道感染（治験薬の休薬なし：12 歳

以上 18 歳未満の年齢集団）及びインフルエンザ（治験薬の休薬なし：6 歳以上 12 歳未満の年齢集団）が各 1 件認められた（M15-340 60w CSR Table 14.3__2.8.1）。

敗血症は，発熱，脱水，頻脈，低血圧，倦怠感及び嘔吐のため 5 日間入院した被験者で認められ，培養陰性敗血症（投与 1088 日目）として報告された。尿培養及び血液培養は陰性，鼻咽頭パネルは陰性，レンサ球菌検査は陰性であった（M15-340 60w CSR Section 12.2.1.3.2 及び Table 14.3__2.8.1）。治験責任医師によると，一連の症状はウイルス感染による可能性が最も高いとのことであった。当該有害事象の発現前に，被験者はサルブタモール，フルチカゾン及びプレドニゾロンの間欠投与を必要とする喘息と診断され，その後，主に上気道感染を複数回起こしていた。敗血症は適切な治療により回復し，当該有害事象により治験薬の投与中止には至らなかった。

日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）

パート 1–3 の全体で，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）として BK ウイルス感染（6 歳以上 12 歳未満の年齢集団）及び食道カンジダ症（12 歳以上 18 歳未満の年齢集団）が各 1 件認められた（M15-340 60w CSR Table 14.3__2.8.2）。いずれの有害事象も非重篤で，治験薬の投与中止には至らなかった。BK ウイルス感染の被験者は無症状であった。2 歳以上 6 歳未満の年齢集団では，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。

帯状疱疹

パート 1–3 の全体で，帯状疱疹（6 歳以上 12 歳未満の年齢集団）が 1 件認められた（表 2.7.4-8，M15-340 60w CSR Table 14.3__2.8.13）。当該事象は非重篤で，単一の皮膚分節に発現し，治験薬の休薬に至ったが，治験薬と関連なしと判断された。

結論

認めら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一致していた。日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は稀であり，帯状疱疹は 1 件であった。これらの有害事象は，いずれも非重篤で，治験薬の投与中止には至らなかった。

2.7.4.2.1.9.2 薬剤に関連する肝障害及び生化学的検査に関連する有害事象

一部の生化学的検査項目の経時的な平均変化量を要約し，治験責任医師が報告した薬剤に関連する肝障害（すべての CTCAE グレード）及び CTCAE（version 4.03）のグレード 3–4 の基準（潜在的に臨床的に重要）を満たした生化学的検査値の変化量を示す。

生化学的検査値の経時的な平均変化量に，臨床的意義は認められなかった（M15-340 60w CSR Section 12.3.2.1）。

薬剤に関連する肝障害

パート 1–3 の全体で，薬剤に関連する肝障害の EAER は，6 歳以上 12 歳未満の年齢集団及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団と比較して 2 歳以上 6 歳未満の年齢集団で低かった（表 2.7.4-8）。ほぼすべての有害事象は，トランスアミナーゼ増加であった。血中ビリルビン増加及び肝脾腫大が各 1 件認められたが，いずれも治験薬の休薬には至らなかった（M15-340 60w CSR Table 14.3　2.8.8）。すべての薬剤に関連する肝障害の有害事象は非重篤で，治験薬の投与中止には至らなかった。血中ビリルビン増加は，12 歳以上 18 歳未満の女性被験者にみられたが，当該有害事象に関連する病歴はなかった（M15-340 60w CSR Section 12.2.1.3.2）。当該有害事象は投与 253 日目に報告され，軽度であり，血中ビリルビン値は治験薬を休薬せずに基準値範囲になり，回復した（M15-340 60w CSR Appendix 16.2　8.2.2）。肝脾腫大は，肥満及び高トリグリセリド血症の病歴を有する 6 歳以上 12 歳未満の女性被験者でみられた。トリグリセリド値の上昇を除き，当該有害事象に関連する異常な臨床検査所見及び有害事象は認められず，超音波検査でも軽度の脾腫以外に所見は認められなかった。その後，被験者はメタボリックシンドロームと診断された。肝脾腫は，治験薬を休薬せずに回復した。

潜在的に臨床的に重要なグレード 3 又は 4 の AST 増加及びビリルビン増加は認められなかった（M15-340 60w CSR Table 14.3　4.2.1.3）。グレード 3 の ALT 増加が 3 例（6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で 1 例［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加を有害事象として報告］及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団で 2 例［1 例はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，1 例は高トランスアミナーゼ血症を有害事象として報告］）に認められた（M15-340 60w CSR Table 14.3　2.8.8）。この潜在的に臨床的に重要な ALT 増加は，2 例では治験薬を投与中止せずに回復し，このうち 1 例は単一の来院時に認められた ALT 増加であった。残りの 1 例（高トランスアミナーゼ血症の有害事象が報告された被験者）では治験薬投与中止後の追跡調査の来院時（試験の最終来院時）に検査値異常が認められた（M15-340 60w CSR Table 14.3　4.2.2.3）。薬物性肝障害は認められず，Hy's Law の生化学的検査基準に該当した被験者も認められなかった（M15-340 60w CSR Table 14.3　4.3.3）。

CPK 増加

パート 1–3 の全体で，有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団でのみ認められ，いずれも軽度で非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった（表 2.7.4-8 及び M15-340 60w CSR Table 14.3　2.8.14）。横紋筋融解症は認められなかった（M15-340 60w CSR Table 14.3　1.2.3）。

グレード 3 の CPK 増加は，4 例（6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で 1 例，12 歳以上 18 歳未満の年齢集団で 3 例）に認められた（M15-340 60w CSR Table 27）。グレード 4 の CPK 増加は，3

例（いずれも 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団）で認められた。いずれの被験者でも，グレード 3 又は 4 の CPK 増加が認められた直後に実施した検査ですべて基準値範囲に回復した（M15-340 60w CSR Section 12.3.2.3）。

結論

CPK 増加は JAK 阻害薬のクラスエフェクトであり，重篤な臨床転帰との関連は認められていない。薬剤に関連する肝障害及び CPK 増加はすべて非重篤で，治験薬の投与中止には至らなかった。ほぼすべての薬剤に関連する肝障害の有害事象は，トランスアミナーゼ増加であった。Hy's Law の生化学的検査基準に該当した被験者は認められず，横紋筋融解症も認められなかった。

2.7.4.2.1.9.3 血液学的検査に関連する有害事象

一部の血液学的検査項目の経時的な平均変化量を要約し，治験責任医師が報告した血液学的検査に関連する有害事象（すべての CTCAE グレード）及び CTCAE（version 4.03）のグレード 3–4 の基準（潜在的に臨床的に重要）を満たした血液学的検査値の変化量を示す。

血液学的検査値の経時的な平均変化量に，臨床的意義は認められなかった（M15-340 60w CSR Section 12.3.2.1）。

貧血

パート 1–3 で，貧血の EAER は，12 歳以上 18 歳未満の年齢集団と比較して 2 歳以上 6 歳未満の年齢集団及び 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で高かった（表 2.7.4-8）。すべての有害事象は軽度又は中等度で，非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった（M15-340 60w CSR Table 14.3　2.8.10）。

グレード 3 又は 4 のヘモグロビン数の減少は認められなかった（M15-340 60w CSR Table 14.3　4.1.1.3）。

好中球減少症

パート 1–3 の全体で，有害事象の好中球減少症は，2 例に 7 件（いずれも 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団）認められ，いずれも軽度又は中等度で，非重篤であり，治験薬の休薬及び投与中止には至らなかった（表 2.7.4-8，M15-340 60w CSR Table 14.3　2.8.11）。

グレード 3 の好中球数の減少が 2 例（いずれも 2 歳以上 6 歳未満の年齢集団）に各 1 件認められたが，翌来院時には回復し（M15-340 60w CSR Table 14.3　4.1.2.3），治験薬の投与中止には至らなかった。グレード 4 の好中球数の減少は認められなかった。グレード 3 の好中球数の減少の 2 週間以内に感染症（非重篤なレンサ球菌性咽頭炎）が 1 例に認められたが，この感染

症はグレード 3 の好中球数の減少が認められた日の 3 日前に回復した（M15-340 60w CSR Appendix 16.2　7.1）。

リンパ球減少症

パート 1–3 で，有害事象のリンパ球減少症は，6 歳以上 12 歳未満の年齢集団及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団でのみ認められ，EAER は同様であった（表 2.7.4-8）。いずれの有害事象も軽度又は中等度で，非重篤で，治験薬の投与中止には至らなかった（M15-340 60w CSR Table 14.3　2.8.12）。

グレード 3 又は 4 のリンパ球数の減少は認められなかった（M15-340 60w CSR Table 14.3　4.1.1.3）。

結論

貧血，好中球減少症，及びリンパ球減少症は，すべて軽度又は中等度であり，非重篤であった。グレード 3 の好中球数減少は稀にみられた。グレード 4 の好中球数減少，グレード 3 又は 4 のヘモグロビン減少，及びグレード 3 又は 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

2.7.4.2.1.9.4　骨折

背景

小児期及び青少年期には，骨折はよくみられ，ヨーロッパでの複数の研究によると発現割合は 10000 人年あたり 128–361 件と報告されている[20]。骨折の発現は，骨の健康に関連する要因に加え，個人や環境要因など，多くの要因により左右される。JIA での骨折リスクについて検討するために，まず一般集団でのリスクに影響を与える要因に関する情報を示す。骨折は，年齢層を問わず女子よりも男子で多く，小児期の生涯リスクは男子で 42%–64%，女子で 27%–40%である[21]。小児期のリスクは年齢とともに増加し，女子では 11–12 歳頃，男子では 13–14 歳頃にピークに達する[22]。小児及び青少年期の患者で最もよくみられる骨折の解剖学的部位は前腕である[20-22]。JIA を含むリウマチ性疾患の小児は，骨の健康状態を悪化させる複数のリスク因子を有しており，これらのリスク因子は，一般的な小児期及び青少年期の基礎的なリスクに加えて，骨折リスクに影響を及ぼす[23]。JIA のサブタイプ全体で対照群と比較して骨密度の低下が認められており，pJIA（並びに全身型及び少関節炎型）ではこの差が有意であった[24]。英国の総合診療研究データベースを用いた研究では，年齢層を問わず，JIA 患者では健康な対照群と比較して骨折リスクの増加が認められ，発現割合の比は 10 歳未満の小児で 1.49（95%CI：0.91–2.31），10–15 歳で 3.13（95%CI：2.21–4.33），及び 15–20 歳で 1.75（95%CI：1.18–2.51）であった[25]。骨折リスク（JIA 患者と健康対照との比較）が相対的に最も高い年齢層は 10–15 歳で，これは JIA に罹患していない男女の骨折リスクがピークとなる年齢と一致しており，M15-340 試験の 6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団に該当する。

結果

パート 1–3 で，骨折は主に 6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団で認められた（表 2.7.4-8）。骨折は 9 例に 11 件認められ，このうち半数以上が男性被験者で認められた。これは，安全性解析対象集団の多くが女性であることを考慮すると顕著であった（M15-340 60w CSR Section 12.2.1.3.2，Table 14.3 2.8.21）。骨折の多くは上肢骨折であった。すべての有害事象は非重篤で，治験薬と関連なしと判断された。原因が不明と報告された 2 件の骨折（足骨折［小趾骨折］及び腓骨骨折）を除き，すべての有害事象は外傷性であった。

結論

本試験では，骨折は男性被験者で多く認められ，ほとんどの骨折は外傷性で，多くは上肢骨折であった。これらの結果は，学齢期の小児及び青少年期の骨折では上肢骨折が多く占め，身体活動レベルが高いことと関連しているという文献報告と一致していた。骨折に関するすべての有害事象は，治験薬と関連なしと判断された。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，特に注目すべき有害事象，SOC「精神障害」の有害事象の叙述を M15-340 60w CSR Section 14.3 3 に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

評価した血液学的検査値異常を 2.7.4.2.1.9.3 項に示す。

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

評価した血液生化学的検査異常を 2.7.4.2.1.9.2 項に示す。

2.7.4.3.2.1 脂質への影響

他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所見と同様に，パート 1–3 で，pcJIA 被験者へのウパダシチニブの投与により脂質（コレステロール，HDL-C 及び LDL-C）の増加が認められた（M15-340 60w CSR Table 14.3 4.2.3.3）。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 比で評価される動脈硬化指数は，投与後に減少（改善）していた。平均変化量はおおむね小さく，解析対象集団間でみられる変動内と考えられた。変動を伴うグレード 3 のトリグリセリドの増加が 1 例で認められた。グレード 4 のトリグリセリドの増加及びグレード 3 又は 4 のコレステロールの増加は認められなかった。

結論

ウパダシチニブ投与により，HDL-C 及び LDL-C のベースラインからの平均変化量は，わずかに増加した。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 比で評価される動脈硬化指数は，投与後に減少（改善）した。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

パート 1–3 で，バイタルサインの経時的なベースラインからの平均変化量に，臨床的意義は認められなかった（M15-340 60w CSR Section 12.4.1）。バイタルサインに関する安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.5 成長及び発達の評価

背景

JIA は，慢性炎症及び長期のグルココルチコイド治療により，成長及び発達に悪影響を及ぼすことが知られている [26, 27]。これらの影響には，成長障害，低身長及び思春期の遅れがある [26]。英国の JIA 患者コホートの長期追跡調査では，高度の成長制限（身長 z スコアの変化 ≤–1 と定義）がすべてのサブタイプでみられ，JIA 患者全体では 17%にみられ，3 年後までに患者の 7%で低身長（身長 z スコア <–2 と定義）が認められた [28]。以前のフランスのコホート研究でも，成長と最終身長への影響が認められた [29]。しかしながら，カナダの JIA 患者コホート研究 [30] では，成長への影響は，全身性の関節炎，疾患のコントロール不良又はコルチコステロイドの長期使用の患者に限定されていると報告された。診断から 3 年間の追跡調査での成長遅延の累積発現割合（身長 z スコアの変化 ≤–1 と定義）は，全体で 8.5%（95%CI：6.8–10.6），RF 陰性多関節炎で 7.4%（95%CI：4.5–12.0），RF 陽性多関節炎で 9.9%（95%CI：3.1–28.7）であった [30]。3 年間の追跡調査では，sJIA（9.3%）及び PsA（9.5%）を除き，低身長はすべての JIA サブタイプで 5%未満であった。同様に，sJIA を除くすべての JIA サブタイプで身長，体重及び BMI の z スコアは追跡期間中安定していることから，sJIA 以外では成長への影響は最小限であったことが示されている。

TNF 阻害薬を投与された JIA 患者のコホートで成長速度が回復し，炎症活動の変化が成長速度の重要な予測因子であった [31]。これは，疾患のコントロールが成長に対して好影響を与えることを強調している。

2.7.4.5.1 身長と身長発育

全体集団

身長と身長発育の要約を M15-340 60w CSR Section 12.4.2.1 に示す。

一般的な小児集団で予想される身長の成長と同様に [32]，身長のベースラインからの平均変化量は，6 歳以上 12 歳未満の年齢集団及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団と比較して 2 歳以上 6 歳未満の年齢集団で大きかった。

身長 z スコアの経時的なベースラインからの平均変化量は，すべての年齢集団で小さかった。明らかな傾向はなく，臨床的意義は認められなかった。約 6 ヵ月ごとの 24 週，48 週，72 週及び 96 週の身長 z スコアのベースラインからの平均変化量は全体で–0.05 から 0.02 の範囲であり，身長 z スコアのベースラインからの変化量の平均値と中央値は 0 に近かったことから，経時的な成長曲線への影響はないことが示唆された。

身長に関する潜在的に臨床的に重要な基準：

- 身長 z スコアが–2 未満かつ z スコアのベースラインからの減少が 1 以上：この基準に該当する被験者は認められなかった。
- 身長 z スコアが 2 超かつ z スコアのベースラインからの増加が 1 以上：女性被験者 1 例（2 歳以上 6 歳未満の年齢集団）がこの基準に該当したが，全体的に試験期間中の身長の伸びは正常であった。なお，投与 999 日目の身長データは入力エラーの可能性がある。身長データの入力エラーは BMI 値にも影響すると考えられる。

身長発育が低下した被験者：

- 身長 z スコアのベースラインから最新の測定値までの低下が 1 単位以上：この基準に 6 例（4.9%）（2 歳以上 6 歳未満の年齢集団で 2 例，6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で 3 例，12 歳以上 18 歳未満の年齢集団で 1 例）が該当した。医学的評価の結果，女性被験者 1 例（6 歳以上 12 歳未満の年齢集団）は，試験参加時のタナー段階 4，11.3 歳では既にタナー段階 5 であったことから，ほぼ成人身長に達しており，成長速度が横ばい状態であったと考えられた。残りの 5 例については，多様な成長パターンがみられたが，試験期間全体をとおして正常な成長速度が維持されていた。

成長異常及び成長不全に関連する有害事象（成長障害，成長不全，成長遅延，正常値を下回る身長，身長異常及び身長減少）は認められなかった。

身長の成長曲線では，女性被験者 1 例（非日本人）に試験開始前の 1 時点で外れ値がみられたが（M15-340 60w JA Figure 14.3　6.4f_J），入力エラーと考えられた。身長の成長曲線（M15-340 60w JA Figure 14.3　6.2f_J，Figure 14.3　6.4f_J）では，非日本人集団で，全体としてウパダシチニブによる身長への明らかな悪影響は認められなかった。

日本人集団

身長のベースラインからの平均変化量及び身長 z スコアの経時的なベースラインからの平均変化量は，全体集団と同様に正常な推移を示した（M15-340 60w JA Table 14.3 6.1.1 J，Table 14.3 6.1.2 J）。

身長に関する潜在的に臨床的に重要な基準に該当した被験者及び身長発育が低下した被験者は認められなかった（M15-340 60w JA Table 14.3 6.1.3 J，Table 14.3 6.1.5 J）。

身長の成長曲線（M15-340 60w JA Figure 14.3 6.1f J，Figure 14.3 6.3f J）では，日本人集団で，全体としてウパダシチニブによる身長への明らかな悪影響は認められなかった。

2.7.4.5.2 BMI

全体集団

BMI の要約を M15-340 60w CSR Section 12.4.2.2 に示す。

小児集団の一般的な BMI の変化と同様に，BMI のベースラインからの平均変化量は，2 歳以上 6 歳未満の年齢集団と比較して 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢集団で大きかった。

BMI z スコアの経時的なベースラインからの平均変化量は，すべての年齢集団で小さかった。約 6 ヵ月ごとの 24 週，48 週，72 週及び 96 週の BMI z スコアのベースラインからの平均変化量は全体で 0.26–0.35 の範囲であり，BMI z スコアのベースラインからの変化量の平均値と中央値は 0 に近かったことから，BMI 曲線への影響はないことが示唆された。

BMI に関する潜在的に臨床的に重要な基準に 8 例（6.6%）が該当した。

- BMI z スコアが–2 未満かつ BMI z スコアのベースラインからの減少が 1 以上：この基準に 2 例（2 歳以上 6 歳未満の年齢集団で 1 例，12 歳以上 18 歳未満の年齢集団で 1 例）が該当した。
- BMI z スコアが 2 超かつ BMI z スコアのベースラインからの増加が 1 以上：この基準に 6 例（2 歳以上 6 歳未満の年齢集団で 4 例，6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で 1 例，12 歳以上 18 歳未満の年齢集団で 1 例）が該当した。

日本人集団

BMI のベースラインからの変化量及び BMI z スコアの経時的なベースラインからの平均変化量は，全体集団と同様に正常な推移を示した（M15-340 60w JA Table 14.3 6.2.1 J，Table 14.3 6.2.2 J）。

BMI に関する潜在的に臨床的に重要な基準に該当した被験者は認められなかった（M15-340 60w JA Table 14.3 6.2.3 J）。

2.7.4.5.3 体重

全体集団

体重の要約を M15-340 60w CSR Section 12.4.2.3 に示す。

小児集団の一般的な体重増加と同様に [32]，体重のベースラインからの平均変化量は，6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で最も大きかった。

WHO の年齢別の体重基準値には 10 歳以上の基準値がない。これは，多くの小児が思春期の急激に成長する年齢での身長と体重を区別していないため，この指標では，実際には身長が高いだけにもかかわらず，年齢別体重では体重過多とみなされる可能性があるからである。そのため，10 歳以上の被験者については，年齢及び性別で調整した体重を評価しなかった。

体重の潜在的に臨床的に重要な基準は，包括的かつ詳細に検討するために保守的に設定した。被験者は長期間の試験をとおして体重を測定したため，経時的な体重推移をより適切かつ持続的に評価することができた。したがって，短期間の体重減少は，単独でも経時的でも臨床的意義はない。被験者の多くは，CDC 成長曲線に示されているように正常な体重推移を示した。全体として，体重に関する潜在的に臨床的に重要な基準に該当した被験者の多くは女性であった。

体重に関する潜在的に臨床的に重要な基準：

- 最大体重から 5%超減少：この基準に 28 例（23.0%）（2 歳以上 6 歳未満の年齢集団で 5 例，6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で 10 例，12 歳以上 18 歳未満の年齢集団で 13 例）が該当した。
- 10 歳未満の被験者で約 1 年間隔の来院で体重増加が 2 kg 未満：この基準に 16 例（13.1%）（2 歳以上 6 歳未満の年齢集団で 13 例，6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で 3 例）が該当した。

体重に関する潜在的に臨床的に重要な基準に該当した 2 歳以上 6 歳未満の年齢集団のすべての被験者（女性 11 例，男性 3 例）は，試験期間中おおむね同じ z スコアに沿って，経時的に正常な体重増加を示した。これらの被験者のうち，身長に関する潜在的に臨床的に重要な基準に該当した被験者は認められなかった。

体重に関する潜在的に臨床的に重要な基準に該当した 6 歳以上 12 歳未満の年齢集団のすべての被験者（女性 10 例，男性 3 例）は，試験開始からデータカットオフ時点まで体重が増加し，身長も正常に成長した（身長に関する潜在的に臨床的に重要な基準に該当しなかった）。CDC 成長曲線は，経時的に正常な体重の推移を示した。体重の変動は認められたが，臨床的意義は認められなかった。

12 歳以上 18 歳未満の年齢集団で，体重に関する潜在的に臨床的に重要な基準に該当した被験者（女性 11 例，男性 2 例）のうち，

- 女性被験者 6 例で，ベースラインからデータカットオフ時点までの期間に体重が減少した。また，女性被験者 5 例は体重が増加又は横ばい状態を維持し，いずれも体重の変動は軽微であった。いずれの女性被験者も身長の成長は正常であった（身長に関する潜在的に臨床的に重要な基準に該当しなかった）。また，多くの被験者は，ベースラインで成人の身長に近づいていた，又は既に到達していた。女性被験者 1 例は BMI に関する潜在的に臨床的に重要な基準に該当していた。
- 男性被験者 1 例では身長発育の減少がみられたが，1 例では身長の成長が正常であった（身長に関する潜在的に臨床的に重要な基準に該当しなかった）。いずれの男性被験者も BMI に関する潜在的に臨床的に重要な基準に該当しなかった。

日本人集団

体重のベースラインからの平均変化量は，全体集団と同様に正常な推移を示した（M15-340 60w JA Table 14.3　6.3.1_J）

体重に関する潜在的に臨床的に重要な基準に該当した被験者は認められなかった（M15-340 60w JA Table 14.3　6.3.2_J）。

2.7.4.5.4　タナー段階

全体集団

タナー段階の要約を M15-340 60w CSR Section 12.4.2.4 に示す。

ほぼすべての被験者が試験期間中に該当するすべての来院で適切なタナー段階を達成した。

全体的に，不適切なタナー段階であった被験者はわずかであった。試験期間中に不適切なタナー段階であった被験者は 5 例（女性被験者 4 例，男性被験者 1 例）であり，年齢集団別では 2 歳以上 6 歳未満の年齢集団で 1 例，6 歳以上 12 歳未満の年齢集団で 1 例，12 歳以上 18 歳未満の年齢集団で 3 例であった。不適切なタナー段階であった女性被験者 1 例は，データの入力エラーと考えられた。また，男性被験者 1 例で思春期発達がやや早かった（8.4 歳でタナー段階 2，一般的に男性の思春期は 9 歳で始まる）が，当該男性被験者の成長は正常（当該事象が生じたときの z スコアは 0.9 であり，z スコアは経時的に安定していた）であった。不適切なタナー段階であった他の 3 例は，z スコアは経時的に安定し，正常な成長を示していたため，臨床的意義は認められなかった。

日本人集団

試験期間中に不適切なタナー段階であった被験者は，12 歳以上 18 歳未満の年齢集団の 1 例（女性被験者）であった（M15-340 60w CSR Table 14.3_6.4.2，M15-340 60w JA Table 14.3_6.4.1_J）。

2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.6.1 内因性要因

年齢別の有害事象，臨床検査，バイタルサイン並びに成長及び発達の評価を，それぞれ 2.7.4.2 項，2.7.4.3 項，2.7.4.4 項及び 2.7.4.5 項に示す。

2.7.4.6.2 外因性要因

外因性要因は評価しなかった。

2.7.4.6.3 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は，既に評価し，2.7.2 項に要約した。

2.7.4.6.4 妊娠及び授乳時の使用

M15-340 試験では，データカットオフ時点までに妊娠は認められなかった（M15-340 60w CSR Section 12.4.3）。

2.7.4.6.5 過量投与

過量投与に関する新たな情報はない。M15-340 試験では，データカットオフ時点までに過量投与は認められなかった（M15-340 60w CSR Table 14.3_1.2.3）。

2.7.4.6.6 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。

2.7.4.6.7 離脱症状及び反跳現象

治験薬の投与中止後，適切な追跡調査が実施されなかった場合に，pcJIA 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。

2.7.4.6.8 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

M15-340 試験の安全性データに基づき，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。

2.7.4.7 市販後データ

はじめに

ウパダシチニブは，米国で 2019 年 8 月 16 日（国際誕生日）に RA に対する治療薬として初めて承認された。20■ 年 ■ 月 ■ 日までの推定累積市販後曝露数は，1,032,568 人年であった。申請者は，通常の医薬品安全性監視をとおして，新たな潜在的安全性シグナルのモニタリングを継続している。この通常の医薬品安全性監視には，すべての情報源（文献を含む）から入手したすべての市販後報告（重篤及び非重篤な有害事象の報告）及び臨床試験からの重篤な有害事象の毎週の評価，並びに 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，規定期間ごとの特に注目すべき有害事象の評価を含む定期報告（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。

結果

ウパダシチニブの安全性は，20■ 年 ■ 月 ■ 日から 20■ 年 ■ 月 ■ 日までに収集した小児患者（18 歳未満）における市販後報告（自発報告，非自発的な報告及び文献）をもとに MedDRA version 28.0 を用いて評価した。申請者のグローバル安全性データベースを検索し，6,172 件の報告を収集した。全体として，このうち非重篤な有害事象は 94.7%であり，76.5%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「皮膚および皮下組織障害」であり，その中で発現割合が高かった有害事象は，アトピー性皮膚炎，ざ瘡及びそう痒症であった。すべての報告の中で発現割合が高かった有害事象は，適応外使用（9.5%），アトピー性皮膚炎（6.3%）及びざ瘡（4.7%）であった。最も多く有害事象が報告された適応症は，アトピー性皮膚炎（59.2%），適応症不明（12.5%），潰瘍性大腸炎（9.2%），クローン病（7.4%），湿疹（2.3%）及び JIA（1.5%）であり，その他の適応症での有害事象の報告は 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，入院及び潰瘍性大腸炎であり，すべての重篤な有害事象の 11.3%及びすべての報告の 1.0%未満であった。その他の重篤な有害事象は，検索で収集したすべての報告の 0.5%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。

JIA の治療にウパダシチニブを投与した患者に関する 108 件の報告のうち，最も多く報告された MedDRA の SOC は「傷害、中毒および処置合併症」であり，この SOC 内では，適応外使用，未承認の適応に対する製品使用，及び製品使用の問題が最も多い事象であった。製品使用の問

題の PT は，未承認の適応症で小児患者にウパダシチニブが使用された報告を説明するために使用された。多く報告された有害事象は，適応外使用（14.1%），薬効欠如（7.3%），未承認の適応に対する製品使用（4.4%），関節痛（3.9%），発熱（3.4%）及び頭痛（3.4%）であった。重篤な有害事象は，この集団のすべての有害事象の 5%未満であり，上腹部痛，耳手術及び頭痛などであった。

重篤な有害事象として，末梢動脈血栓症と卵巣嚢胞がそれぞれ 1 件ずつ報告された。末梢動脈血栓症は，中国の 1[redacted] 歳女性からの自発的な報告である。当該患者の既往歴には，静脈血栓塞栓症及び動脈血栓塞栓症，最近の外傷，長期の寝たきりの状態，炎症性腸疾患，糖尿病，悪性腫瘍，外科手術，血液凝固に影響を及ぼす遺伝性疾患，高血圧，静脈血栓塞栓症の家族歴及びうっ血性心不全は認められなかった。併用薬にはメチルプレドニゾロンがあった。当該患者がホルモン避妊薬を併用していたかどうかは不明であった。ウパダシチニブの投与開始から約 11 ヵ月後，当該患者は下肢の圧痛と疼痛，下肢の腫脹，皮膚の温感，紅斑，皮膚変色及び蒼白を呈した。両手両足に動脈血栓症が発現した。報告した医師は，患者に低血圧，失神，膜炎性胸痛，頻脈，虚血性安静時疼痛，虚血性潰瘍，夜間安静時疼痛，無脈及び乾性壊疽 / 湿性壊疽は認められなかったと報告した。息切れ，喀血，歩行時跛行，錯感覚又は麻痺の有無は不明であった。当該患者の D ダイマーは 1420（基準値：0–500）であったが，追加の診断情報や画像検査結果は提供されなかった。当該患者は，シクロホスファミド，ステロイド（詳細は特定されていない），トシリズマブ，クロピドグレル，アスピリン及び免疫グロブリンにより治療された。この報告は，当該患者が血栓塞栓症の副作用が報告されているメチルプレドニゾロンを併用による交絡であると考えられた。

卵巣嚢胞は，ドイツの 1[redacted] 歳女性からの非自発的な報告である。既往歴は報告されなかった。併用薬はナプロキセンと MTX であった。ウパダシチニブの投与開始から約 7 ヵ月後，当該患者に発熱と悪心がみられた。1 ヵ月後，当該患者には卵巣嚢胞が認められた。追加情報は提供されなかった。この有害事象については，当該患者の既往歴や有害事象の詳細 / 診断に関する十分な情報が得られず，有意義な医学的評価を行うことができなかった。

JIA の適応症に関する 108 件の報告のうち，年齢が判明した患者は 90 例であった。そのうち 2 歳以上 6 歳未満の患者は 5 例であり，有害事象は 19 件であった。多く報告された有害事象は，上咽頭炎（10.5%）及び発熱（10.5%）であった。6 歳以上 12 歳未満の患者に関する報告は 15 例であり，有害事象は 22 件であった。多く報告された有害事象は，薬効欠如（22.7%），適応外使用（18.2%）及び治療用製品効果不十分（9.1%）であった。2 歳以上 12 歳未満の患者では重篤な有害事象は認められなかった。12 歳以上 18 歳未満の患者に関する報告は 70 例であり，多く報告された有害事象は，適応外使用（10.5%），薬効欠如（6.3%），未承認の適応に対する製品使用（5.6%），関節痛（4.2%），若年性特発性関節炎（4.2%），頭痛（3.5%），発熱（3.5%）

及び悪心（3.5%）であった。この年齢集団では，上述した末梢動脈血栓症と卵巣嚢胞を含む 8 件の重篤な有害事象が認められた。

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み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. Isojima T, Kato N, Ito Y, et al. Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey. Clin Pediatr Endocrinol. 2016;25(2):71-6.
2. Isojima T, Kato N, Ito Y, et al. Corrigendum to “Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey”. Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):209.
3. Kato N, Takimoto H, Sudo N. The cubic functions for spline smoothed L, S and M values for BMI reference data of Japanese children. Clin Pediatr Endocrinol. 2011;20:47–9.
4. Kato N, Takimoto H, Sudo N. Erratum - The cubic functions for spline smoothed L, S and M values for BMI reference data of Japanese children. Clin Pediatr Endocrinol. 2013;22:87.
5. Kyllönen MS, Ebeling H, Kautiainen H, et al. Psychiatric disorders in incident patients with juvenile idiopathic arthritis - a case-control cohort study. Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19(1):105.
6. Flatø B, Lien G, Smerdel A, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. J Rheumatol. 2003;30(2):386-93.
7. Kayan Ocakoglu B, Karaca NE, Ocakoglu FT, et al. Psychological burden of pediatric primary immunodeficiency. Pediatr Int. 2018;60(10):911-7.
8. Delcoigne B, Horne A, Reutfors J, et al. Risk of psychiatric disorders in juvenile idiopathic arthritis: population- and sibling-controlled cohort and cross-sectional analyses. ACR Open Rheumatol. 2023;5(5):277-84.
9. Mullick MS, Nahar JS, Haq SA. Psychiatric morbidity, stressors, impact, and burden in juvenile idiopathic arthritis. J Health Popul Nutr. 2005;23(2):142-9.
10. Rapoff MA, McGrath AM, Lindsley CB. Medical and psychosocial aspects of juvenile rheumatoid arthritis. In: Roberts MC. Handbook of pediatric psychology, 3rd ed. New York: Guilford; 2003. p.392-408.
11. Ding T, Hall A, Jacobs K, et al. Psychological functioning of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis is related to physical disability but not to disease status. Rheumatology (Oxford). 2008;47(5):660-4.

12. Memari AH, Chamanara E, Ziaee V, et al. Behavioral Problems in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Controlled Study to Examine the Risk of Psychopathology in a Chronic Pediatric Disorder. Int J Chronic Dis. 2016;2016:5726236.
13. Fair DC, Rodriguez M, Knight AM, et al. Depression and anxiety in patients with juvenile idiopathic arthritis: current insights and impact on quality of life, a systematic review. Open Access Rheumatol. 2019;11:237-52.
14. Bomba M, Meini A, Molinaro A, et al. Body experiences, emotional competence, and psychosocial functioning in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2013;33(8):2045-52.
15. Kuburovic NB, Pasic S, Susic G, et al. Health-related quality of life, anxiety, and depressive symptoms in children with primary immunodeficiencies. Patient Prefer Adherence. 2014;8:323-30.
16. Oliveira Ramos F, Zinterl C, Fonseca JE. A lifelong journey: Long-term perspectives on Juvenile Idiopathic Arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2024;38(3):101984.
17. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008;35(3):387-93.
18. Au K, Reed G, Curtis JR, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):785-91.
19. Beukelman T, Xie F, Chen L, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2773-80.
20. Hedström EM, Svensson O, Bergström U, et al. Epidemiology of fractures in children and adolescents. Acta Orthop. 2010;81(1):148-53.
21. Valerio G, Gallè F, Mancusi C, et al. Pattern of fractures across pediatric age groups: analysis of individual and lifestyle factors. BMC Public Health. 2010;10:656.
22. Choudhary RS, Mathias LJ, Somayaji H. Fracture pattern in paediatric age group. Int J Case Rep Orthop. 2023;5(1):70-4.
23. Burnham JM, Leonard MB. Bone disease in pediatric rheumatologic disorders. Curr Rheumatol Rep. 2004;6(1):70-8.
24. Stagi S, Masi L, Capannini S, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients. J Rheumatol. 2010;37(9):1935-43.

25. Burnham JM, Shults J, Weinstein R, et al. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. Ann Rheum Dis. 2006;65(8):1074-9.

26. d'Angelo DM, Di Donato G, Breda L, et al. Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19(1):28.

27. Bechtold S, Simon D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2014;34(11):1483-8.

28. McErlane F, Carrasco R, Kearsley-Fleet L, et al. Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). Semin Arthritis Rheum. 2018;48(1):53-60.

29. Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, et al. Linear growth in children suffering from juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy: natural history and effects of growth hormone treatment on linear growth. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14 Suppl 6:1483-6.

30. Guzman J, Kerr T, Ward LM, et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. Pediatr Rheumatol Online J. 2017;15(1):68.

31. Tynjälä P, Lahdenne P, Vähäsalo P, et al. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2006;65(8):1044-9.

32. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards Geneva: World Health Organization; 2006 [Available from: https://www.who.int/tools/child-growth-standards].
（添付せず）

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-1

[redacted]20[redacted] 17:19 <[redacted]>
94 IA)
STUDY M15-340 - Interim 2
R&D/25/0212 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__1.2.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
Any adverse event	1 (100)	5 (100)	7 (100)	13 (100)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
貧血	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
胃腸障害	1 (100)	2 (40.0)	2 (28.6)	5 (38.5)
便秘	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
口内炎	0	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (15.4)
嘔吐	1 (100)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
発熱	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
免疫系障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
食物アレルギー	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	1 (100)	5 (100)	7 (100)	13 (100)
気管支炎	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
COVID-19	0	2 (40.0)	4 (57.1)	6 (46.2)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
胃腸炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
麦粒腫	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
インフルエンザ	1 (100)	2 (40.0)	5 (71.4)	8 (61.5)
上咽頭炎	1 (100)	3 (60.0)	2 (28.6)	6 (46.2)
ノロウイルス感染	1 (100)	0	0	1 (7.7)
口腔ヘルペス	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
咽頭炎	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
肺炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
上気道感染	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (60.0)	3 (42.9)	6 (46.2)
節足動物咬傷	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
挫傷	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
熱中症	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
靭帯捻挫	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
手首関節骨折	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
臨床検査	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
単球数減少	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
血小板数増加	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
代謝および栄養障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
肥満	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (40.0)	3 (42.9)	5 (38.5)
線維筋痛	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
若年性特発性関節炎	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
四肢痛	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
仙腸骨炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
側弯症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
神経系障害	0	2 (40.0)	0	2 (15.4)
頭痛	0	2 (40.0)	0	2 (15.4)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
月経困難症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (20.0)	3 (42.9)	4 (30.8)
喘息	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
咳嗽	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
咳喘息	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
上気道の炎症	0	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (15.4)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (60.0)	2 (28.6)	5 (38.5)
湿疹	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
発疹	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
皮膚色素減少	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
蕁麻疹	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.8-2

[redacted]20[redacted] 17:19 <[redacted]>
94 IA)
STUDY M15-340 - Interim 2
R&D/25/0212 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__1.5.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Assessed as Having a Reasonable Possibility of Being Related to Upadacitinib
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
Any adverse event	0	1 (20.0)	4 (57.1)	5 (38.5)
胃腸障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
口内炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	0	1 (20.0)	4 (57.1)	5 (38.5)
気管支炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
COVID-19	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
胃腸炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
インフルエンザ	0	1 (20.0)	2 (28.6)	3 (23.1)
上咽頭炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
口腔ヘルペス	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
臨床検査	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
単球数減少	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
血小板数増加	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.8-3

[redacted]20[redacted] 17:19 <[redacted]>
94 IA)

STUDY M15-340 - Interim 2
R&D/25/0212 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__1.7.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
Any adverse event	1 (100)	5 (100)	7 (100)	13 (100)
Mild	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	1 (100)	4 (80.0)	7 (100)	12 (92.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
貧血	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
胃腸障害	1 (100)	2 (40.0)	2 (28.6)	5 (38.5)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	1 (100)	2 (40.0)	1 (14.3)	4 (30.8)
便秘	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
口内炎	0	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (15.4)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
嘔吐	1 (100)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
Moderate	1 (100)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
Mild	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
発熱	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
Mild	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
免疫系障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
食物アレルギー	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	1 (100)	5 (100)	7 (100)	13 (100)
Mild	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	1 (100)	4 (80.0)	7 (100)	12 (92.3)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
気管支炎	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
Moderate	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
COVID-19	0	2 (40.0)	4 (57.1)	6 (46.2)
Moderate	0	2 (40.0)	4 (57.1)	6 (46.2)
胃腸炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
麦粒腫	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
インフルエンザ	1 (100)	2 (40.0)	5 (71.4)	8 (61.5)
Moderate	1 (100)	2 (40.0)	5 (71.4)	8 (61.5)
上咽頭炎	1 (100)	3 (60.0)	2 (28.6)	6 (46.2)
Mild	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	1 (100)	2 (40.0)	2 (28.6)	5 (38.5)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ノロウイルス感染	1 (100)	0	0	1 (7.7)
Moderate	1 (100)	0	0	1 (7.7)
口腔ヘルペス	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
咽頭炎	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
肺炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
上気道感染	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
Mild	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (15.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (60.0)	3 (42.9)	6 (46.2)
Mild	0	2 (40.0)	0	2 (15.4)
Moderate	0	1 (20.0)	3 (42.9)	4 (30.8)
節足動物咬傷	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
挫傷	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
Mild	0	2 (40.0)	0	2 (15.4)
Moderate	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
熱中症	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Mild	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
靭帯捻挫	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
Moderate	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
手首関節骨折	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
臨床検査	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
単球数減少	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
血小板数増加	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
肥満	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (40.0)	3 (42.9)	5 (38.5)
Mild	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
Moderate	0	2 (40.0)	0	2 (15.4)
線維筋痛	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
若年性特発性関節炎	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
四肢痛	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
仙腸骨炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
側弯症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
神経系障害	0	2 (40.0)	0	2 (15.4)
Mild	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
頭痛	0	2 (40.0)	0	2 (15.4)
Mild	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
月経困難症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (20.0)	3 (42.9)	4 (30.8)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	2 (28.6)	3 (23.1)
喘息	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
咳嗽	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
咳喘息	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Mild	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
上気道の炎症	0	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (15.4)
Moderate	0	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (15.4)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (60.0)	2 (28.6)	5 (38.5)
Mild	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	2 (40.0)	2 (28.6)	4 (30.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3_J

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population, Japanese Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=1) n (%)	Age 6 to <12 years (N=5) n (%)	Age 12 to <18 years (N=7) n (%)	Total (N=13) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
湿疹	0	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (23.1)
Mild	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (15.4)
発疹	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
皮膚色素減少	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Moderate	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
蕁麻疹	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Moderate	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.8-4

[redacted]20[redacted] 15:34 <[redacted]>
94 IA)
STUDY M15-340 - Interim 2
R&D/25/0781 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Day	Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]T[redacted] T[redacted] Y[redacted]LOW DOSE)								
[redacted]	Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 3[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 1092	574	581	R: URINE INFECTION (ESCHERICHIA COLI) S: 感染症および寄生虫症 P: 大腸菌性尿路感染 L: Escherichia urinary tract infection	E: 593 O: No L: 13 days I: No	T: GRADE 3 R: REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT OR ADDITIONAL TREATMENT GIVEN	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization A: REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]5 [redacted]6 [redacted] LOW DOSE)								
[redacted]	Age: [redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 2[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 1642	932	939	R: WORSENING OF ENLARGED ADENOIDS S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: アデノイド肥大 L: Adenoidal hypertrophy	E: 939 O: No L: 1 day I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: TONSILLOADENOIDECTOMY	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: ETIOLOGY UNKNOWN A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Rx Day Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]5 [redacted]6 [redacted] LOW DOSE)								
[redacted]	Age: [redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 2[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 1642	932	939	R: WORSENING OF ENLARGED TONSILS S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: 扁桃肥大 L: Enlarged tonsils	E: 939 O: No L: 1 day I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: TONSILLOADENOIDECTOMY PERFORMED ON 4/13/2023	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: ETIOLOGY UNKNOWN A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]5 [redacted]6 [redacted] LOW DOSE)								
[redacted]	Age: [redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 1[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 1344	1081	1088	R: CULTURE NEGATIVE SEPSIS S: 感染症および寄生虫症 P: 敗血症 L: Sepsis	E: 1095 O: No L: 8 days I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT OR ADDITIONAL TREATMENT GIVEN	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: UNKNOWN SOURCE A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Day	Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted] ([redacted]EA[redacted]W DOSE)								
[redacted]	Age:[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 1[redacted].[redacted] kg							
	FU	114 to	1	114	R: FLARE UP JIA S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 若年性特発性関節炎 L: Juvenile idiopathic arthritis flare	E: 124 O: No L: 11 days I: No	T: GRADE 2 R: NO REASONABLE POSSIBILITY O: CONCOMITANT OR ADDITIONAL TREATMENT GIVEN	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: FLARE UP A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code:[redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Day	Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted](1[redacted] <[redacted]RS, LOW DOSE)								
[redacted]	Age: 1[redacted] Sex: Male Race: WHITE Weight: 4[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 2070	992	999	R: GENERALIZED CHRONIC PAIN S: 一般・全身障害および投与部位の状態 P: 疼痛 L: Chronic pain	E: 1083 O: No L: 85 days I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: NONE	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: MILD GASTRITIS A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted](1[redacted] < [redacted]RS, LOW DOSE)								
[redacted]	Age: 1[redacted] Sex: Male Race: WHITE Weight: 6[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 2005	99	106	R: MUSCULOSKELETAL THORACIC PAIN S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 筋骨格系胸痛 L: Musculoskeletal chest pain	E: 107 O: No L: 2 days I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: THE CAUSE COULD NOT BE CONFIRMED WITH CERTAINTY. THERE WERE NO ABNORMAL FINDINGS. PROBABLY, THIS WAS A MUSCULAR CAUSE. A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: Unknown

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted] HO [redacted] 2 [redacted] YEARS, LOW DOSE)								
[redacted]	Age: [redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 3[redacted].[redacted] kg							
	PART3	1 to 856	306	306	R: OBSTIPATION S: 胃腸障害 P: 便秘 L: Obstipation	E: 308 O: No L: 3 days I: No	T: GRADE 3 R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT OR ADDITIONAL TREATMENT GIVEN	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]1 [redacted]TO [redacted]EARS, LOW DOSE)								
[redacted] Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 6[redacted].[redacted] kg								
	PART2	8 to 928	103	110	R: UPPER AIRWAYS INFECTION S: 感染症および寄生虫症 P: 上気道感染 L: Upper respiratory infection	E: 117 O: No L: 8 days I: No	T: GRADE 3 R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT OR ADDITIONAL TREATMENT GIVEN	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]1 [redacted]TO [redacted]EARS, LOW DOSE)								
[redacted]	Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 6[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 928	219	226	R: OVARIAN CYST S: 生殖系および乳房障害 P: 卵巣嚢胞 L: Ovarian cyst	O: Yes I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT OR ADDITIONAL TREATMENT GIVEN	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: IDIOPATHIC A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]1 [redacted]TO [redacted]EARS, LOW DOSE)								
[redacted] Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 6[redacted].[redacted] kg								
	PART2	8 to 928	511	518	R: ABDOMINAL PAIN S: 胃腸障害 P: 腹痛 L: Abdominal pain	E: 521 O: No L: 4 days I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: NONE	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: SUSPICION OF MECKEL DIVERTICULA, BUT THIS WAS NOT CONFIRMED A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]1 [redacted]TO [redacted]EARS, LOW DOSE)							
[redacted] Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 6[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 928	511 518	R: TARRY STOOL S: 胃腸障害 P: メレナ L: Stool tarry	E: 521 O: No L: 4 days I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: NONE	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: SUSPICION OF MECKEL DIVERTICULA, BUT THIS WAS NOT CONFIRMED A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]2 [redacted]TO [redacted]EARS, HIGH DOSE)								
[redacted] Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 6[redacted].[redacted] kg								
	PART2	8 to 1603	2	9	R: NAUSEA S: 胃腸障害 P: 悪心 L: Nausea	E: 505 O: No L: 497 days I: No	T: GRADE 3 R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]2 [redacted]TO [redacted]EARS, HIGH DOSE) [redacted] Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 6[redacted].[redacted] kg								
	PART2	8 to 1603	652	659	R: SUICIDAL IDEATION S: 精神障害 P: 自殺念慮 L: Suicidal ideation	E: 670 O: No L: 12 days I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT OR ADDITIONAL TREATMENT GIVEN	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: AE NR 10 WITH FAMILIAL DISPOSITION A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]2 [redacted]TO [redacted]EARS, HIGH DOSE) [redacted] Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 5[redacted].[redacted] kg								
	PART2	8 to 183	126	133	R: DISSOCIATIVE MOTOR DISORDER S: 精神障害 P: 転換性障害 L: Dissociative motor disorder	O: Yes I: Yes	T: GRADE 3 R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: HOSPITALISATION	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]3 [redacted]O [redacted]ARS, LOW DOSE)								
[redacted]	Age: [redacted] Sex: Male Race: WHITE Weight: 3[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 1087	436	443	R: PAPILLITIS S: 一般・全身障害および投与部位の状態 P: 乳頭炎 L: Papillitis	E: 451 O: No L: 9 days I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT OR ADDITIONAL TREATMENT GIVEN	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: JIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]3 [redacted]O [redacted]ARS, LOW DOSE)								
[redacted]	Age: [redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 2[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 1165	1017	1024	R: SPLEEN CYST S: 血液およびリンパ系障害 P: 脾嚢胞 L: Splenic cyst	E: 1086 O: No L: 63 days I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: ABDOMINAL ULTRASOUND	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: PROBABLY INBORN MALFORMATION A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: /[redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]3 [redacted]O [redacted]ARS, LOW DOSE)								
[redacted]	Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 7[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 998	834	841	R: ABNORMAL WEIGHT LOSS S: 代謝および栄養障害 P: 異常体重減少 L: Abnormal loss of weight	E: 998 O: No L: 158 days I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY DISCONTINUED	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: NAUSEA, DIARRHEA, PAIN WHEN SWALLOWING, ABDOMINAL PAIN A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]3 [redacted]O [redacted]ARS, LOW DOSE)							
[redacted]	Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 7[redacted].[redacted] kg						
	PART2	8 to 998	914 921	R: VERTIGO S: 耳および迷路障害 P: 回転性めまい L: Vertigo	E: 933 O: No L: 13 days I: No	T: GRADE 2 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NEUROLOGICAL CONSULTATION	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: HEADACHE, WEIGHT LOSS, PSYCHOLOGICAL STRESS A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]3 [redacted]O [redacted]ARS, LOW DOSE)								
[redacted]	Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 7[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 998	914	921	R: HEADACHE S: 神経系障害 P: 頭痛 L: Headache	E: 933 O: No L: 13 days I: Yes	T: GRADE 2 R: REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]3 [redacted]O [redacted]ARS, LOW DOSE)								
[redacted]	Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 7[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 998	916	923	R: WORSENING OF JIA S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 若年性特発性関節炎 L: Juvenile idiopathic arthritis aggravated	E: 933 O: No L: 11 days I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY DISCONTINUED	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: JIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]3 [redacted]O [redacted]ARS, LOW DOSE)								
[redacted]	Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 7[redacted].[redacted] kg							
	PART2	8 to 998	921	928	R: MUSCLE WEAKNESS RIGHT ARM S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 筋力低下 L: Weakness of arms	E: 944 O: No L: 17 days I: Yes	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: NONE	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: JIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]CO [redacted] ([redacted]18 YEARS, LOW DOSE)								
[redacted] Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 7[redacted].[redacted] kg								
	PART3	1 to 519	505	505	R: WORSENING OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 若年性特発性関節炎 L: Juvenile idiopathic arthritis aggravated	O: Yes I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: DISCONTINUED STUDY	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: UNDERLYING DISEASE (JIA) A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Rx Day Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted] CO [redacted] ([redacted] 18 YEARS, LOW DOSE)								
[redacted]	Age: [redacted] Sex: Male Race: WHITE Weight: 1[redacted].[redacted] kg							
	PART3	1 to	29	29	R: PERSISTENT INFLAMMATORY ACTIVITY OF SEVERAL JOINTS S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 関節炎 L: Joint inflammation	E: 57 O: No L: 29 days I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: JOINT PUNCTURE	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: JIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted] ([redacted]18[redacted], LOW DOSE)								
[redacted]	Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 3[redacted].[redacted] kg							
	PART3	1 to	332	332	R: FLU TYPE A S: 感染症および寄生虫症 P: インフルエンザ L: Influenza A virus infection	E: 335 O: No L: 4 days I: No	T: GRADE 3 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT OR ADDITIONAL TREATMENT GIVEN	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: INFECTIOUS DISEASE A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: No

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.3

Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
(Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

Subject Number	----- Name	Epoch Interval	----- Rx Day of Day	Rx Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 27.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: Rx Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted], [redacted] ([redacted]) TRT: [redacted]2 [redacted]YE [redacted]OW DOSE)								
[redacted] Age: 1[redacted] Sex: Female Race: WHITE Weight: 6[redacted].[redacted] kg								
	PART2	8 to 205	92	99	R: JIA FLARE S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 若年性特発性関節炎 L: Juvenile idiopathic arthritis flare	E: 104 O: No L: 6 days I: No	T: GRADE 1 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DOSE NOT CHANGED O: CONCOMITANT OR ADDITIONAL TREATMENT GIVEN	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization O: JIA RE-ACTIVATION/MEDICAL HISTORY: JIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: Unknown

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
SCRN = Screening; PART1 = Part 1 open label treatment; PART2 = Part 2 open label treatment; PART3 = Open label treatment; FU = Follow-up.

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。

M15-340 試験［評価資料］

治験の標題： An Open-Label Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects with Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis	
施設数 / 実施国名：26 施設（8 ヵ国：米国［プエルトリコ含む］，カナダ，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，スペイン）	
治験責任医師： [redacted] MD	
公表文献（参考資料）： 論文 2 報，抄録 3 報	
治験期間： 最初の被験者の初回来院日：2019 年 6 月 24 日 最後の被験者の最終来院日：継続中（2 回目の中間報告書のデータカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）	開発のフェーズ： 第 I 相
治験の種類： 第 I 相，国際共同，多施設共同，反復投与，非盲検	
目的： パート 1 • 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下「pcJIA」）の小児被験者にウパダシチニブを反復投与したときの薬物動態（以下「PK」），安全性及び忍容性を評価する。 • 小児被験者を対象に，ウパダシチニブの経口液剤の嗜好性を評価する。 パート 2：パート 1 を完了した pcJIA 被験者を対象に，ウパダシチニブの長期安全性及び忍容性を評価する。 パート 3（追加の安全性コホート）：pcJIA 被験者を対象に，ウパダシチニブの長期安全性及び忍容性を評価する。 パート 1，2 及び 3：pcJIA 被験者を対象に，ウパダシチニブの記述的有効性を評価する。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：約 124 例 中間解析時（データカットオフ時点［20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日］）：122 例，うち 51 例がパート 1 を完了，34 例がパート 2 を完了した。これらの被験者を対象に安全性，PK 及び有効性を評価した。	
診断と主要な組入れ基準： • 2 歳以上 18 歳未満で，スクリーニング時の体重が 10 kg 以上の患者。 • pcJIA（リウマトイド因子陽性又はリウマトイド因子陰性 pJIA，進展型少関節炎 JIA，又は活動性関節炎を伴うが活動性の全身的特徴は伴わない全身型若年性特発性関節炎）と診断されており，発症 6 ヵ月間以内に 5 関節以上に影響を及ぼす関節炎（進展型少関節炎 JIA の場合は発症 6 ヵ月間以内に 4 関節以下，それ以降は 4 関節超）を有する患者。 • 付着部炎関連関節炎又は若年性乾癬性関節炎と診断されていない患者。 • スクリーニング時に 5 関節以上の活動関節（定義としては，変形に起因しない腫脹関節，又は，腫脹が認められない場合は動作制限［以下「LOM」］に加え運動時の疼痛や触診時の圧痛が認められる関節）を有する患者で，活動関節のうち 3 関節以上に LOM が認められる患者。 • メトトレキサート（以下「MTX」）を投与されている場合，ウパダシチニブ投与 1 日目を含む投与 12 週間以上前から MTX を使用し，ウパダシチニブ投与 1 日目を含む投与 8 週間以上前から 20 mg/m^2 以下の一定用量で投与されている患者で，各国の標準治療に従って葉酸又はフォリン酸のいずれかを服	

用している患者。 • 経口グルココルチコイドを服用している場合，ウパダシチニブ投与 1 日目を含む投与 1 週間以上前から用量が一定している（10 mg/日以下又は 0.2 mg/kg/日以下のいずれか低い方）患者。 • ヤヌスキナーゼ阻害薬の投与歴がない患者。
治験方法： 本試験は，2 歳以上 18 歳未満の pcJIA 被験者を対象とした 3 つのパートからなる第 I 相，国際共同，非無作為化，非盲検試験である。本試験の構成は，35 日間のスクリーニング期間，156 週間の非盲検投与期間（パート 1/パート 2 及びパート 3）及び試験終了時の追跡調査来院/電話連絡であった。本報告書の作成時点では，被験者の組入れは完了し，試験は実施中であった。 パート 1： 被験者は，非盲検下で 2 つの用量レベル（低用量及び高用量）のウパダシチニブを 7 日間服用した。低用量と高用量は，成人 RA 患者にウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（以下「QD」）及び 30 mg QD を錠剤で投与したときと同程度の血漿中曝露量が得られる用量を体重区分ごとに設定した。これらの 2 つの用量レベルは，年齢集団 1（12 歳以上 18 歳未満），年齢集団 2（6 歳以上 12 歳未満），及び年齢集団 3（2 歳以上 6 歳未満）で逐次評価される予定であった。しかし，RA を対象とした成人用量 30 mg QD の開発を中止したことに伴い，高用量の評価は，年齢集団 1（コホート 2）のみで実施され，治験実施計画書第 9.0 版から年齢集団 2 及び年齢集団 3（コホート 4 及びコホート 6）では，除外された。低用量の評価は，年齢集団 1（コホート 1），年齢集団 2（コホート 3）及び年齢集団 3（コホート 5）で実施された。ウパダシチニブの用量は，小児被験者のすべての体重区分における薬物曝露量が，成人での目標曝露量と同程度となるよう被験者の体重に基づいて設定した。PK の予備解析の結果を受けて，投与計画及び体重区分が見直され，改訂された投与計画は治験実施計画書第 8.0 版より適用された。改訂時に試験を継続していた被験者は，新しい投与計画に変更された。パート 1 を完了した被験者のうち，治験薬によるベネフィットが認められ，特に注目すべき有害事象及び重篤な有害事象が継続せず，被験者/家族の同意が得られた被験者は，治験責任医師による臨床的判断によりパート 2 へ移行して非盲検下でウパダシチニブを服用することが可能であった。 パート 2： ウパダシチニブの長期安全性及び忍容性を評価するために，非盲検下でウパダシチニブを長期継続投与した。被験者は，該当する体重区分で低用量に相当するウパダシチニブを服用した。 パート 3（追加の安全性コホート）： 治験実施計画書第 10.0 版から，すべての年齢集団（2 歳以上 18 歳未満）から約 70 例を組み入れる追加安全性コホートを設定した。ウパダシチニブの長期安全性及び忍容性を評価し，PK 検体の集中的採取は実施しなかった。パート 3 の被験者は，該当する体重区分で低用量に相当するウパダシチニブを非盲検下で服用した。スクリーニング来院及びベースライン来院後，来院スケジュールはパート 2 と同じであったが，PK 検体はスパースサンプリングを実施した。

治験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

治験薬	用量	投与方法	バルクロット番号
ウパダシチニブ	0.5 mg/mL 速放性経口液剤（pH 3.8） （治験実施計画書第 6.0 版～8.0 版で使用）	経口	[redacted]
ウパダシチニブ	1 mg/mL 速放性経口液剤（pH 2.9）	経口	[redacted]
ウパダシチニブ	1 mg/mL 速放性経口液剤（pH 3.4）	経口	[redacted]
ウパダシチニブ	7.5 mg 徐放性錠剤 （治験実施計画書第 1.0 版～7.0 版で使用）	経口	[redacted]
ウパダシチニブ	15 mg 徐放性錠剤	経口	[redacted]
ウパダシチニブ	30 mg 徐放性錠剤 （治験実施計画書第 1.0 版～8.0 版で使用）	経口	[redacted]

治療期間：

パート 1 では，被験者は非盲検下で該当する体重区分で低用量又は高用量に相当するウパダシチニブを 7 日間連続で服用後，パート 2 に組み入れられた。

パート 2 及び 3 では，被験者は非盲検下で該当する体重区分で低用量に相当するウパダシチニブを試験終了まで服用した。

評価基準：

有効性：

以下の記述的有効性評価項目を評価した。

- American College of Rheumatology（以下「ACR」）Pediatric 30/50/70/90/100 反応率
- Juvenile Arthritis Disease Activity Score（以下「JADAS」）10/27/71 のベースラインからの変化量，並びに JADAS に基づく低疾患活動性及び寛解の基準
- ACR Pediatric 及び JADAS の各コンポーネントのベースラインからの変化量
- 活動関節数［1）変形に起因しない腫脹を伴う関節，又は，2）疼痛，圧痛又はその両方を伴う LOM 関節］
- LOM 関節数
- 小児健康評価質問票（以下「CHAQ」）
- 医師による疾患活動性の全般的評価（視覚的アナログ尺度［以下「VAS」］）
- 患者/介護者による健康状態の全般的評価（VAS）
- 赤血球沈降速度
- C 反応性蛋白（以下「CRP」）

薬物動態：
パート 1 のウパダシチニブ投与 7 日目における最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），最高血漿中濃度到達時間（以下「T_{max}」），最低血漿中濃度（以下「C_{min}」），トラフ血漿中濃度（以下「C_{trough}」），見かけの消失速度定数（以下「β」），半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」）及び定常状態における見かけの経口クリアランス（以下「CL_{ss}/F」）を算出した。

安全性：
有害事象の発現割合，身体検査の結果，バイタルサイン値，及び臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）を評価した。

統計手法：
有効性：
有効性の評価項目は測定値を用いて年齢集団別及び全被験者で集計した。また，パート 1–2 及びパート 1–3 でそれぞれ記述的に解析した。

薬物動態：
パート 1 では，クリアランスと体重との関係を評価するため，バイオアベイラビリティで調整した CL_{ss}/F の対数と体重（成人体重 70 kg に標準化）の対数との間で線形回帰分析を行った。

嗜好性調査：
ウパダシチニブ経口液剤の嗜好性調査に参加した被験者の味覚評価別の内訳（被験者数及び割合）を，来院ごとに集計した。

安全性：
有害事象は，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を使用してコード化した。有害事象を発現した被験者数と割合は，プライマリ器官別大分類及び MedDRA 基本語ごとに，パート 1 ではコホート別に内訳を示し，パート 2 及びパート 3 では年齢集団別（12 歳以上 18 歳未満，6 歳以上 12 歳未満，2 歳以上 6 歳未満），そして全パートで年齢集団別に集計した。有害事象を発現した被験者数は，重症度及び治験薬との因果関係別でも集計し内訳を示した。特に注目すべき有害事象のカテゴリーも同様に集計し，要約した。
NCI CTCAE に基づき，潜在的に臨床的に重要な臨床検査値とバイタルサイン測定値を特定した。臨床検査パラメータ及びバイタルサインの測定値，並びにこれらのベースラインからの平均変化量を要約した。血液生化学的検査値と血液学的検査値のベースラインからのシフトテーブルも示した。肝機能検査を実施し，潜在的 Hy's Law 基準に該当する被験者を評価した。
身長，体重，BMI，及びタナー段階により成長及び発達を評価した。データを要約し，1）身長，体重，又は BMI で潜在的に臨床的に重要な値の基準を満たした被験者，2）ベースラインから最終測定値までの身長 z スコアが 1 単位以上減少した被験者，又は 3）いずれかの時点でタナー段階が不適切な被験者，に対して一覧表とグラフを作成した。

有効性の結果：

記述的有効性評価項目に基づき，すべての年齢集団で pcJIA の疾患活動性，身体機能及び全般的な健康状態の改善が認められた。ACR Pediatric 30/50 反応率は，ベースラインから 12 週まで顕著に増加し，156 週まで維持されていた。ACR Pediatric 70/90/100 反応率は 48 週までに増加し，156 週まで維持されていた。JADAS に基づく低疾患活動性又は寛解の基準（JADAS27-CRP ≤ 3.8 又は≤ 1）を達成した被験者の割合は 48 週までに増加し，その後も維持されていた。CHAQ のベ

ースラインからの平均変化量は 48 週までに減少し，その後も維持されていた。治療反応は評価対象のすべての年齢集団（2 歳から 18 歳未満）で認められ，2 歳以上 12 歳未満の被験者は，12 歳以上 18 歳未満の被験者と比較して数値的に高い反応率であった。有効性指標全体で，ウパダシチニブによる改善は 156 週まで維持されていた。

薬物動態の結果：

pcJIA 被験者では，徐放性錠剤 QD 投与後おおむね 3 時間以内，速放性経口液剤 BID 投与後約 1 時間以内にウパダシチニブの最高血漿中濃度に達した。定常状態における C_{max}/C_{trough} 比から算出されるウパダシチニブの functional half life（以下「functional $t_{1/2}$」）は，徐放性錠剤 QD 投与では約 5 時間，速放性経口液剤 BID 投与では約 2 時間であり，異なる年齢集団間で一貫していた。ウパダシチニブの見かけの経口クリアランスは，pcJIA 被験者の体重増加に伴い増加した。

ウパダシチニブ投与後の薬物動態の結果を以下の表に示す。

Geometric Mean (Mean, % CV) Pharmacokinetic Parameters of Upadacitinib by Cohort and Dosing Regimen (Part 1)

Pharmacokinetic Parameters (units)	Cohort 1 Low Dose QD (N = 9)	Cohort 2 High Dose QD (N = 9)	Cohort 3 Low Dose QD (N = 12)	Cohort 3 Low Dose BID (N = 7)	Total[g] (N = 19)	Cohort 5 Low Dose BID (N = 12)[i]
C_{max} (ng/mL)	35.1 (37.2, 35)	69.8 (71.2, 19)	46.9 (52.3, 46)	58.9 (62.5, 35)	51.0 (56.1, 41)	46.6 (55.8, 56)
T_{max}[a] (h)	3.0 (1.0 – 6.0)	4.0 (2.0 – 6.0)	3.0 (1.0 – 6.0)	1.0 (0.5 – 1.0)	--	1.0 (0.5 – 2.0)
Functional $t_{1/2}$[b] (h)	5.53 (1.77)[e]	4.79 (1.12)	5.20 (0.949)[f]	2.39 (0.277)	--	2.33 (0.351)[j]
AUC_{tau}[c] (ng•h/mL)	269 (282, 32)[e]	553 (572, 26)	318 (351, 41)[f]	198 (209, 36)	--	184 (217, 61)[j]
AUC_{0-24}[c] (ng•h/mL)	269 (282, 32)[e]	553 (572, 26)	318 (351, 41)[f]	397 (417, 36)	346 (377, 39)[h]	369 (433, 61)[j]
CL_{ss}/F (L/h)	55.7 (58.2, 32)[e]	46.5 (49, 38)	41.6 (46.7, 67)[f]	19.7 (20.2, 25)	--	15.0 (16.8, 49)[j]
Bioavailability-Adjusted CL_{ss}/F[d] (L/h)	38.1 (39.8, 32)[e]	31.8 (33.5, 38)	28.5 (32.0, 67)[f]	19.7 (20.2, 25)	24.7 (27.4, 65)[h]	15.0 (16.8, 49)[j]
C_{trough} (ng/mL)[k]	1.68 (2.07, 52)[e]	2.17 (2.68, 59)	2.02 (2.37, 54)[f]	1.81 (2.00, 58)	--	1.38 (1.71, 70)[j]
C_{min} (ng/mL)	1.46 (1.83, 59)[e]	2.19 (2.92, 82)	1.56 (1.95, 67)[f]	1.81 (2.00, 58)	--	1.94 (2.95, 107)[j]

a. Median (minimum through maximum).

b. Harmonic mean (pseudo-standard deviation).

c. For QD regimens, $AUC_{tau} = AUC_{0-24}$; for BID regimens, $AUC_{tau} = AUC_{0-12}$ and $AUC_{0-24} = AUC_{0-12} \times 2$.

d. CL_{ss}/F adjusted for the difference in bioavailability between formulations. For extended-release QD regimens, bioavailability-adjusted $CL_{ss}/F = 0.684*CL_{ss}/F$; for immediate-release BID regimens, bioavailability-adjusted $CL_{ss}/F = CL_{ss}/F$
e. N = 8; concentration at 24 hour was missing and the elimination phase rate constant could not be determined for one subject.
f. N = 11; concentration at 24 hour was missing and the elimination phase rate constant could not be reliably estimated for one subject.
g. QD and BID regimens summarized together.
h. N = 18; concentration at 24 hour was missing and the elimination phase rate constant could not be reliably estimated for one subject.
i. One subject was excluded for receiving an incorrect dose during the entire Part 1 period, and another subject that did not receive a dose on Day 7 due to an adverse event was also excluded.
j. N = 10; concentrations at 12 hour was missing and the elimination phase rate constant could not be determined or reliably estimated for two subjects.
k. Includes estimated C_{trough} based on elimination half-life.

嗜好性調査の結果：

ウパダシチニブ経口液剤に対する好みは被験者間で非常に多様であった。経口液剤を「受け入れ可能」（好きでも嫌いでもない，又は好き）と評価した被験者の割合は，投与 1 日目で 32.0%，投与 7 日目までで 40.0%，投与 14 日目までで 55.6%であった。

安全性の結果：

パート 1–3 での有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，年齢集団 1（12 歳以上 18 歳未満）の被験者より年齢集団 2（6 歳以上 12 歳未満）及び年齢集団 3（2 歳以上 6 歳未満）の被験者で高かった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で，非重篤であり，治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は，ほとんど認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

pcJIA 被験者へのウパダシチニブ長期投与の忍容性は，データカットオフ日まで良好であった。pcJIA 被験者におけるウパダシチニブの安全性プロファイルは，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一致していた。いずれの年齢集団でもウパダシチニブによる成長や発達への悪影響は認められなかった。pcJIA 被験者では，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。

結論：

pcJIA 被験者では，徐放性錠剤 QD 投与後おおむね 3 時間以内，速放性経口液剤 BID 投与後約 1 時間以内にウパダシチニブの最高血漿中濃度に達した。定常状態における C_{max}/C_{trough} 比から算出されるウパダシチニブの functional $t_{1/2}$ は，徐放性錠剤 QD 投与では約 5 時間，速放性液剤 BID

投与では約 2 時間であり，異なる年齢集団間で一貫していた。ウパダシチニブの見かけの経口クリアランスは，pcJIA 被験者の体重の増加に伴い増加した。

pcJIA 被験者へのウパダシチニブ長期投与の忍容性は，データカットオフ日まで良好であった。pcJIA 被験者では，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。

記述的有効性評価項目より，pcJIA 被験者において，ウパダシチニブは投与 48 週まで疾患活動性，身体機能及び健康状態を改善し，156 週まで維持されていたことが示された。

本試験で発現した有害事象を以下のとおり示す。

項目	全体集団
すべての有害事象	表 1（Table 14.3__1.2.3）
治験薬と関連ありの有害事象	表 2（Table 14.3__1.5.3）
重症度別の有害事象	表 3（Table 14.3__1.7.3）
重篤な有害事象	表 4（Table 14.3__1.3.3）
投与中止に至った有害事象	表 5（Table 14.3__1.4.3）

表1

[redacted]20[redacted] 15:35 <[redacted]>
94 IA)
STUDY M15-340 - Interim 2
R&D/25/0781 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 22

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
Any adverse event	27 (100)	51 (96.2)	42 (100)	120 (98.4)
血液およびリンパ系障害	4 (14.8)	2 (3.8)	3 (7.1)	9 (7.4)
貧血	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
好酸球増加症	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
鉄欠乏性貧血	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)
白血球減少症	1 (3.7)	0	1 (2.4)	2 (1.6)
リンパ球減少症	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
赤血球増加症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
脾嚢胞	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
停留精巣	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
耳および迷路障害	2 (7.4)	4 (7.5)	1 (2.4)	7 (5.7)
片耳難聴	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
耳痛	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
耳および迷路障害 (Cont.)				
外耳の炎症	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
中耳の炎症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
回転性めまい	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
眼障害	2 (7.4)	5 (9.4)	0	7 (5.7)
アレルギー性結膜炎	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
複視	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
眼痛	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
眼部腫脹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
遠視	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
潰瘍性角膜炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
胃腸障害	14 (51.9)	24 (45.3)	19 (45.2)	57 (46.7)
腹部不快感	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
腹痛	4 (14.8)	8 (15.1)	7 (16.7)	19 (15.6)
上腹部痛	0	6 (11.3)	2 (4.8)	8 (6.6)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
肛門湿疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
肛門そう痒症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
便秘	1 (3.7)	3 (5.7)	2 (4.8)	6 (4.9)
齲歯	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
下痢	4 (14.8)	1 (1.9)	0	5 (4.1)
十二指腸炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
消化不良	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
小腸炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
鼓腸	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
胃炎	0	4 (7.5)	2 (4.8)	6 (4.9)
胃腸障害	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
歯肉腫脹	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
口唇腫脹	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
メレナ	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
口腔腫脹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
悪心	2 (7.4)	7 (13.2)	7 (16.7)	16 (13.1)
口蓋潰瘍	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
口内炎	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
歯の発育障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
変色歯	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
歯痛	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
嘔吐	8 (29.6)	4 (7.5)	2 (4.8)	14 (11.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (48.1)	22 (41.5)	9 (21.4)	44 (36.1)
薬物不耐性	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
疲労	0	0	3 (7.1)	3 (2.5)
インフルエンザ様疾患	7 (25.9)	5 (9.4)	3 (7.1)	15 (12.3)
腫瘤	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
疼痛	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
乳頭炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
末梢腫脹	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
発熱	12 (44.4)	19 (35.8)	4 (9.5)	35 (28.7)
肝胆道系障害	1 (3.7)	3 (5.7)	1 (2.4)	5 (4.1)
肝脾腫大	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
高トランスアミナーゼ血症	1 (3.7)	2 (3.8)	1 (2.4)	4 (3.3)
免疫系障害	0	4 (7.5)	3 (7.1)	7 (5.7)
食物アレルギー	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
過敏症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
季節性アレルギー	0	3 (5.7)	1 (2.4)	4 (3.3)
感染症および寄生虫症	27 (100)	45 (84.9)	36 (85.7)	108 (88.5)
急性副鼻腔炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
感染性関節炎	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
異型肺炎	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
BKウイルス感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
体部白癬	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
気管支炎	6 (22.2)	1 (1.9)	4 (9.5)	11 (9.0)
COVID-19	7 (25.9)	20 (37.7)	14 (33.3)	41 (33.6)
結膜炎	5 (18.5)	1 (1.9)	0	6 (4.9)
コクサッキーウイルス感染	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
膀胱炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
耳感染	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)
細菌性耳感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
蟯虫症	3 (11.1)	0	0	3 (2.5)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
伝染性紅斑	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
大腸菌性尿路感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
眼感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
熱性感染症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
皮膚真菌感染	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
胃腸炎	13 (48.1)	11 (20.8)	8 (19.0)	32 (26.2)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
消化管感染	1 (3.7)	6 (11.3)	0	7 (5.7)
歯肉炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
HCoV-NL63感染	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
HCoV-OC43感染	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
手足口病	1 (3.7)	0	1 (2.4)	2 (1.6)
帯状疱疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
麦粒腫	1 (3.7)	3 (5.7)	1 (2.4)	5 (4.1)
膿痂疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
伝染性単核症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
インフルエンザ	5 (18.5)	5 (9.4)	5 (11.9)	15 (12.3)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
喉頭炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
シラミ寄生	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
下気道感染	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
伝染性軟属腫	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
爪感染	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
上咽頭炎	10 (37.0)	25 (47.2)	17 (40.5)	52 (42.6)
ノロウイルス感染	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
食道カンジダ症	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
口腔ヘルペス	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
外耳炎	2 (7.4)	5 (9.4)	1 (2.4)	8 (6.6)
中耳炎	7 (25.9)	5 (9.4)	1 (2.4)	13 (10.7)
急性中耳炎	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
慢性中耳炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
爪囲炎	1 (3.7)	2 (3.8)	0	3 (2.5)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
耳下腺炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
パルボウイルス感染	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
咽頭炎	5 (18.5)	4 (7.5)	4 (9.5)	13 (10.7)
レンサ球菌性咽頭炎	5 (18.5)	2 (3.8)	1 (2.4)	8 (6.6)
咽頭扁桃炎	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
肺炎	1 (3.7)	2 (3.8)	1 (2.4)	4 (3.3)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
急性COVID-19後症候群	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
RSウイルス感染	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
気道感染	1 (3.7)	2 (3.8)	0	3 (2.5)
鼻炎	3 (11.1)	2 (3.8)	1 (2.4)	6 (4.9)
風疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
猩紅熱	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)
敗血症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
副鼻腔炎	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
皮膚細菌感染	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
足部白癬	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
扁桃炎	0	4 (7.5)	3 (7.1)	7 (5.7)
歯膿瘍	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
上気道感染	18 (66.7)	21 (39.6)	17 (40.5)	56 (45.9)
細菌性上気道感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
尿路感染	1 (3.7)	3 (5.7)	1 (2.4)	5 (4.1)
ブドウ球菌性尿路感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
ウイルス感染	2 (7.4)	8 (15.1)	0	10 (8.2)
傷害、中毒および処置合併症	6 (22.2)	17 (32.1)	8 (19.0)	31 (25.4)
動物咬傷	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
節足動物咬傷	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
骨挫傷	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
挫傷	0	6 (11.3)	2 (4.8)	8 (6.6)
転倒	0	3 (5.7)	1 (2.4)	4 (3.3)
腓骨骨折	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
足骨折	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
若木骨折	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
頭部損傷	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
熱中症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
靭帯断裂	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
靭帯捻挫	1 (3.7)	3 (5.7)	3 (7.1)	7 (5.7)
四肢損傷	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)
口腔内損傷	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
筋断裂	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
肉離れ	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
口腔挫傷	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
橈骨骨折	0	3 (5.7)	1 (2.4)	4 (3.3)
皮膚擦過傷	1 (3.7)	1 (1.9)	1 (2.4)	3 (2.5)
隆起骨折	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
手首関節骨折	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
臨床検査	1 (3.7)	13 (24.5)	10 (23.8)	24 (19.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.8)	2 (4.8)	4 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (5.7)	2 (4.8)	5 (4.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
血中コレステロール増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5 (9.4)	3 (7.1)	8 (6.6)
血中クレアチニン増加	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
血中ブドウ糖減少	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
血中マグネシウム増加	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
血中トリグリセリド増加	1 (3.7)	4 (7.5)	0	5 (4.1)
血中尿素増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血中尿酸増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
体温上昇	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
補体成分C3減少	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
好酸球数増加	0	4 (7.5)	1 (2.4)	5 (4.1)
ヘマトクリット減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
ヘモグロビン減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
高比重リポ蛋白増加	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
低比重リポ蛋白減少	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
リンパ球数減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
リンパ球百分率増加	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
単球数減少	0	5 (9.4)	1 (2.4)	6 (4.9)
単球数増加	0	3 (5.7)	0	3 (2.5)
単球百分率増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
好中球数減少	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
好中球数増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
好中球百分率減少	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
血小板数増加	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
赤血球数減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血沈亢進	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
網状赤血球数減少	0	3 (5.7)	0	3 (2.5)
網状赤血球百分率減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
体重減少	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
体重増加	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
白血球数減少	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
代謝および栄養障害	2 (7.4)	8 (15.1)	9 (21.4)	19 (15.6)
異常体重減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
体脂肪異常	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
食欲減退	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
葉酸欠乏	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
高コレステロール血症	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
高トリグリセリド血症	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
ラクトース不耐性	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
メタボリックシンドローム	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
肥満	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
ビタミンD欠乏	2 (7.4)	4 (7.5)	4 (9.5)	10 (8.2)
筋骨格系および結合組織障害	9 (33.3)	22 (41.5)	16 (38.1)	47 (38.5)
関節痛	1 (3.7)	7 (13.2)	5 (11.9)	13 (10.7)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
関節炎	1 (3.7)	2 (3.8)	1 (2.4)	4 (3.3)
背部痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
滑液包炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
大腿骨寛骨臼インピンジメント	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
線維筋痛	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
指変形	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
膝蓋跳動	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
足変形	0	3 (5.7)	0	3 (2.5)
成長痛	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
若年性特発性関節炎	4 (14.8)	7 (13.2)	3 (7.1)	14 (11.5)
脊柱後弯症	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
四肢腫瘤	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
筋力低下	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
筋骨格系胸痛	1 (3.7)	0	1 (2.4)	2 (1.6)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
筋肉痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
骨端症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
骨粗鬆症	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
四肢痛	1 (3.7)	2 (3.8)	0	3 (2.5)
仙腸骨炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
側弯症	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
軟部組織腫脹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
滑液嚢腫	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
顎関節症	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
皮膚乳頭腫	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
神経系障害	1 (3.7)	15 (28.3)	6 (14.3)	22 (18.0)
異痛症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
複合性局所疼痛症候群	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
神経系障害 (Cont.)				
浮動性めまい	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
頭痛	0	12 (22.6)	5 (11.9)	17 (13.9)
片頭痛	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
眼性片頭痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
傾眠	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
精神障害	2 (7.4)	9 (17.0)	7 (16.7)	18 (14.8)
不安	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
注意欠如・多動性障害	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
嫌悪	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
転換性障害	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
うつ病	0	2 (3.8)	2 (4.8)	4 (3.3)
遺尿	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
幻聴	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
初期不眠症	0	2 (3.8)	2 (4.8)	4 (3.3)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
精神障害 (Cont.)				
易刺激性	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
大うつ病	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
気分変化	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)
夢遊症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
自殺念慮	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
着色尿	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
頻尿	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	1 (3.7)	2 (3.8)	7 (16.7)	10 (8.2)
無月経	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
乳房分泌	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
月経困難症	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
希発月経	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
卵巣嚢胞	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
生殖系および乳房障害 (Cont.)				
頻発月経	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
膣分泌物	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
外陰膣痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (25.9)	16 (30.2)	10 (23.8)	33 (27.0)
アデノイド肥大	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
喘息	2 (7.4)	2 (3.8)	0	4 (3.3)
気管支反応性亢進	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
気管支痙攣	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
カタル	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
咳嗽	3 (11.1)	8 (15.1)	3 (7.1)	14 (11.5)
咳喘息	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
呼吸困難	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
労作性呼吸困難	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
鼻出血	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
口腔咽頭痛	1 (3.7)	5 (9.4)	1 (2.4)	7 (5.7)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
鼻漏	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
扁桃肥大	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
上気道の炎症	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	7 (25.9)	15 (28.3)	6 (14.3)	28 (23.0)
ざ瘡	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
脱毛症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
皮膚炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
皮膚乾燥	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
湿疹	1 (3.7)	3 (5.7)	2 (4.8)	6 (4.9)
紅斑	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
手皮膚炎	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
逆むけ	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
男性型多毛症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
爪変色	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
口囲皮膚炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
発疹	2 (7.4)	4 (7.5)	0	6 (4.9)
紅斑性皮疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
斑状皮疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
脂漏性皮膚炎	1 (3.7)	0	1 (2.4)	2 (1.6)
皮膚色素減少	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
蕁麻疹	0	4 (7.5)	0	4 (3.3)
血管障害	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
血腫	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
ほてり	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

表2

[redacted]20[redacted] 15:35 <[redacted]>
94 IA)
STUDY M15-340 - Interim 2
R&D/25/0781 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 9

TABLE 14.3__1.5.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Assessed as Having a Reasonable Possibility of Being Related to Upadacitinib
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
Any adverse event	5 (18.5)	24 (45.3)	22 (52.4)	51 (41.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
白血球減少症	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
リンパ球減少症	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
眼障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
眼部腫脹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
胃腸障害	2 (7.4)	10 (18.9)	9 (21.4)	21 (17.2)
腹痛	1 (3.7)	5 (9.4)	2 (4.8)	8 (6.6)
上腹部痛	0	4 (7.5)	2 (4.8)	6 (4.9)
便秘	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
下痢	2 (7.4)	1 (1.9)	0	3 (2.5)
鼓腸	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
胃炎	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
口腔腫脹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.5.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Assessed as Having a Reasonable Possibility of Being Related to Upadacitinib
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
悪心	0	3 (5.7)	4 (9.5)	7 (5.7)
口内炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
嘔吐	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.7)	5 (9.4)	1 (2.4)	7 (5.7)
疲労	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
疼痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
発熱	1 (3.7)	5 (9.4)	0	6 (4.9)
肝胆道系障害	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
高トランスアミナーゼ血症	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
免疫系障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
過敏症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	4 (14.8)	17 (32.1)	16 (38.1)	37 (30.3)
急性副鼻腔炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
気管支炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.5.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Assessed as Having a Reasonable Possibility of Being Related to Upadacitinib
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
COVID-19	0	3 (5.7)	2 (4.8)	5 (4.1)
細菌性耳感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
大腸菌性尿路感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
皮膚真菌感染	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
胃腸炎	2 (7.4)	1 (1.9)	2 (4.8)	5 (4.1)
消化管感染	0	6 (11.3)	0	6 (4.9)
インフルエンザ	1 (3.7)	1 (1.9)	2 (4.8)	4 (3.3)
爪感染	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
上咽頭炎	1 (3.7)	10 (18.9)	8 (19.0)	19 (15.6)
食道カンジダ症	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
口腔ヘルペス	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
外耳炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
中耳炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.5.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Assessed as Having a Reasonable Possibility of Being Related to Upadacitinib
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
急性中耳炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (3.7)	0	1 (2.4)	2 (1.6)
肺炎	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
気道感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
風疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
副鼻腔炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
皮膚細菌感染	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
足部白癬	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
扁桃炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
上気道感染	2 (7.4)	2 (3.8)	5 (11.9)	9 (7.4)
尿路感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
ウイルス感染	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
臨床検査	1 (3.7)	9 (17.0)	6 (14.3)	16 (13.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.5.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Assessed as Having a Reasonable Possibility of Being Related to Upadacitinib
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
血中コレステロール増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (3.8)	2 (4.8)	4 (3.3)
血中クレアチニン増加	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
血中ブドウ糖減少	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血中マグネシウム増加	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
血中トリグリセリド増加	1 (3.7)	4 (7.5)	0	5 (4.1)
血中尿素増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血中尿酸増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
好酸球数増加	0	4 (7.5)	1 (2.4)	5 (4.1)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.5.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Assessed as Having a Reasonable Possibility of Being Related to Upadacitinib
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
ヘマトクリット減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
ヘモグロビン減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
高比重リポ蛋白増加	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
低比重リポ蛋白減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
リンパ球数減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
単球数減少	0	5 (9.4)	1 (2.4)	6 (4.9)
単球数増加	0	3 (5.7)	0	3 (2.5)
単球百分率増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
好中球数減少	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
好中球数増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
好中球百分率減少	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
血小板数増加	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
赤血球数減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.5.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Assessed as Having a Reasonable Possibility of Being Related to Upadacitinib
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
網状赤血球数減少	0	3 (5.7)	0	3 (2.5)
網状赤血球百分率減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
体重減少	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
白血球数減少	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
代謝および栄養障害	0	4 (7.5)	1 (2.4)	5 (4.1)
食欲減退	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
高コレステロール血症	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
高トリグリセリド血症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
関節痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
脊柱後弯症	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
筋肉痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.5.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Assessed as Having a Reasonable Possibility of Being Related to Upadacitinib
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
神経系障害	0	5 (9.4)	3 (7.1)	8 (6.6)
異痛症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
頭痛	0	4 (7.5)	3 (7.1)	7 (5.7)
精神障害	1 (3.7)	1 (1.9)	3 (7.1)	5 (4.1)
転換性障害	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
幻聴	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
初期不眠症	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
易刺激性	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
気分変化	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
腎および尿路障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
頻尿	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	0	0	4 (9.5)	4 (3.3)
無月経	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
乳房分泌	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.5.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Assessed as Having a Reasonable Possibility of Being Related to Upadacitinib
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
生殖系および乳房障害 (Cont.)				
希発月経	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
頻発月経	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (7.5)	1 (2.4)	5 (4.1)
気管支反応性亢進	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
咳嗽	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
口腔咽頭痛	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	0	4 (7.5)	2 (4.8)	6 (4.9)
ざ瘡	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
口囲皮膚炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
発疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
蕁麻疹	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
血管障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
ほてり	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

表3

[redacted]20[redacted] 15:34 <[redacted]>
94 IA)
STUDY M15-340 - Interim 2
R&D/25/0781 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 52

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
Any adverse event	27 (100)	51 (96.2)	42 (100)	120 (98.4)
Mild	1 (3.7)	6 (11.3)	5 (11.9)	12 (9.8)
Moderate	23 (85.2)	38 (71.7)	30 (71.4)	91 (74.6)
Severe	3 (11.1)	7 (13.2)	7 (16.7)	17 (13.9)
血液およびリンパ系障害	4 (14.8)	2 (3.8)	3 (7.1)	9 (7.4)
Mild	2 (7.4)	1 (1.9)	2 (4.8)	5 (4.1)
Moderate	2 (7.4)	0	1 (2.4)	3 (2.5)
Severe	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
貧血	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
好酸球増加症	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
Mild	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
鉄欠乏性貧血	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
白血球減少症	1 (3.7)	0	1 (2.4)	2 (1.6)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
血液およびリンパ系障害 (Cont.)				
リンパ球減少症	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
赤血球増加症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
脾嚢胞	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Severe	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
停留精巣	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
耳および迷路障害	2 (7.4)	4 (7.5)	1 (2.4)	7 (5.7)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	2 (7.4)	4 (7.5)	0	6 (4.9)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
耳および迷路障害 (Cont.)				
片耳難聴	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
耳痛	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Moderate	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
外耳の炎症	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
Moderate	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
中耳の炎症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
回転性めまい	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
眼障害	2 (7.4)	5 (9.4)	0	7 (5.7)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	5 (9.4)	0	6 (4.9)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
眼障害 (Cont.)				
アレルギー性結膜炎	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
複視	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
眼痛	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
眼部腫脹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
遠視	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
潰瘍性角膜炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
胃腸障害	14 (51.9)	24 (45.3)	19 (45.2)	57 (46.7)
Mild	9 (33.3)	7 (13.2)	7 (16.7)	23 (18.9)
Moderate	5 (18.5)	16 (30.2)	10 (23.8)	31 (25.4)
Severe	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
腹部不快感	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
腹痛	4 (14.8)	8 (15.1)	7 (16.7)	19 (15.6)
Mild	2 (7.4)	5 (9.4)	3 (7.1)	10 (8.2)
Moderate	2 (7.4)	3 (5.7)	3 (7.1)	8 (6.6)
Severe	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
上腹部痛	0	6 (11.3)	2 (4.8)	8 (6.6)
Mild	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Moderate	0	4 (7.5)	2 (4.8)	6 (4.9)
肛門湿疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
肛門そう痒症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
便秘	1 (3.7)	3 (5.7)	2 (4.8)	6 (4.9)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	1 (1.9)	2 (4.8)	4 (3.3)
Severe	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
齲歯	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
下痢	4 (14.8)	1 (1.9)	0	5 (4.1)
Mild	3 (11.1)	1 (1.9)	0	4 (3.3)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
十二指腸炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
消化不良	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
小腸炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
鼓腸	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
胃炎	0	4 (7.5)	2 (4.8)	6 (4.9)
Mild	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Moderate	0	3 (5.7)	1 (2.4)	4 (3.3)
胃腸障害	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
Mild	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
歯肉腫脹	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
口唇腫脹	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
メレナ	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Severe	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
口腔腫脹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
悪心	2 (7.4)	7 (13.2)	7 (16.7)	16 (13.1)
Mild	0	3 (5.7)	2 (4.8)	5 (4.1)
Moderate	2 (7.4)	4 (7.5)	4 (9.5)	10 (8.2)
Severe	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
口蓋潰瘍	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
口内炎	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
歯の発育障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
変色歯	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
歯痛	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Moderate	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
嘔吐	8 (29.6)	4 (7.5)	2 (4.8)	14 (11.5)
Mild	7 (25.9)	4 (7.5)	1 (2.4)	12 (9.8)
Moderate	1 (3.7)	0	1 (2.4)	2 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (48.1)	22 (41.5)	9 (21.4)	44 (36.1)
Mild	3 (11.1)	9 (17.0)	4 (9.5)	16 (13.1)
Moderate	10 (37.0)	12 (22.6)	4 (9.5)	26 (21.3)
Severe	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
薬物不耐性	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
疲労	0	0	3 (7.1)	3 (2.5)
Mild	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
インフルエンザ様疾患	7 (25.9)	5 (9.4)	3 (7.1)	15 (12.3)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	6 (22.2)	5 (9.4)	3 (7.1)	14 (11.5)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
腫瘤	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
疼痛	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
Moderate	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Severe	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
乳頭炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Severe	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
末梢腫脹	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Moderate	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
発熱	12 (44.4)	19 (35.8)	4 (9.5)	35 (28.7)
Mild	5 (18.5)	9 (17.0)	4 (9.5)	18 (14.8)
Moderate	7 (25.9)	10 (18.9)	0	17 (13.9)
肝胆道系障害	1 (3.7)	3 (5.7)	1 (2.4)	5 (4.1)
Mild	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
Moderate	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Severe	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
肝胆道系障害 (Cont.)				
肝脾腫大	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
高トランスアミナーゼ血症	1 (3.7)	2 (3.8)	1 (2.4)	4 (3.3)
Mild	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Severe	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
免疫系障害	0	4 (7.5)	3 (7.1)	7 (5.7)
Mild	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Moderate	0	3 (5.7)	2 (4.8)	5 (4.1)
食物アレルギー	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
Moderate	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
過敏症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
季節性アレルギー	0	3 (5.7)	1 (2.4)	4 (3.3)
Mild	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Moderate	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症	27 (100)	45 (84.9)	36 (85.7)	108 (88.5)
Mild	3 (11.1)	10 (18.9)	8 (19.0)	21 (17.2)
Moderate	23 (85.2)	33 (62.3)	27 (64.3)	83 (68.0)
Severe	1 (3.7)	2 (3.8)	1 (2.4)	4 (3.3)
急性副鼻腔炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
感染性関節炎	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
異型肺炎	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
BKウイルス感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
体部白癬	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
気管支炎	6 (22.2)	1 (1.9)	4 (9.5)	11 (9.0)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	6 (22.2)	1 (1.9)	3 (7.1)	10 (8.2)
COVID-19	7 (25.9)	20 (37.7)	14 (33.3)	41 (33.6)
Mild	4 (14.8)	10 (18.9)	7 (16.7)	21 (17.2)
Moderate	3 (11.1)	10 (18.9)	7 (16.7)	20 (16.4)
結膜炎	5 (18.5)	1 (1.9)	0	6 (4.9)
Mild	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)
Moderate	3 (11.1)	1 (1.9)	0	4 (3.3)
コクサッキーウイルス感染	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
膀胱炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
耳感染	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)
Moderate	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
細菌性耳感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
蟯虫症	3 (11.1)	0	0	3 (2.5)
Moderate	3 (11.1)	0	0	3 (2.5)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Moderate	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
伝染性紅斑	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
大腸菌性尿路感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Severe	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
眼感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
熱性感染症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
皮膚真菌感染	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
胃腸炎	13 (48.1)	11 (20.8)	8 (19.0)	32 (26.2)
Mild	5 (18.5)	5 (9.4)	6 (14.3)	16 (13.1)
Moderate	8 (29.6)	6 (11.3)	2 (4.8)	16 (13.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
Mild	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
消化管感染	1 (3.7)	6 (11.3)	0	7 (5.7)
Moderate	1 (3.7)	6 (11.3)	0	7 (5.7)
歯肉炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
HCoV-NL63感染	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
HCoV-OC43感染	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
手足口病	1 (3.7)	0	1 (2.4)	2 (1.6)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
帯状疱疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
麦粒腫	1 (3.7)	3 (5.7)	1 (2.4)	5 (4.1)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	3 (5.7)	1 (2.4)	4 (3.3)
膿痂疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
伝染性単核症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
インフルエンザ	5 (18.5)	5 (9.4)	5 (11.9)	15 (12.3)
Mild	3 (11.1)	1 (1.9)	0	4 (3.3)
Moderate	2 (7.4)	3 (5.7)	5 (11.9)	10 (8.2)
Severe	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
喉頭炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
シラミ寄生	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
下気道感染	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
Moderate	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
伝染性軟属腫	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Mild	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
爪感染	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
上咽頭炎	10 (37.0)	25 (47.2)	17 (40.5)	52 (42.6)
Mild	7 (25.9)	12 (22.6)	11 (26.2)	30 (24.6)
Moderate	3 (11.1)	13 (24.5)	6 (14.3)	22 (18.0)
ノロウイルス感染	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
食道カンジダ症	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
口腔ヘルペス	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
Mild	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
外耳炎	2 (7.4)	5 (9.4)	1 (2.4)	8 (6.6)
Moderate	2 (7.4)	5 (9.4)	1 (2.4)	8 (6.6)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
中耳炎	7 (25.9)	5 (9.4)	1 (2.4)	13 (10.7)
Moderate	7 (25.9)	5 (9.4)	1 (2.4)	13 (10.7)
急性中耳炎	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Moderate	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
慢性中耳炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
爪囲炎	1 (3.7)	2 (3.8)	0	3 (2.5)
Mild	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
耳下腺炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
パルボウイルス感染	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
咽頭炎	5 (18.5)	4 (7.5)	4 (9.5)	13 (10.7)
Mild	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
Moderate	5 (18.5)	4 (7.5)	2 (4.8)	11 (9.0)
レンサ球菌性咽頭炎	5 (18.5)	2 (3.8)	1 (2.4)	8 (6.6)
Moderate	5 (18.5)	2 (3.8)	1 (2.4)	8 (6.6)
咽頭扁桃炎	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
肺炎	1 (3.7)	2 (3.8)	1 (2.4)	4 (3.3)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
急性COVID-19後症候群	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
RSウイルス感染	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
気道感染	1 (3.7)	2 (3.8)	0	3 (2.5)
Moderate	1 (3.7)	2 (3.8)	0	3 (2.5)
鼻炎	3 (11.1)	2 (3.8)	1 (2.4)	6 (4.9)
Mild	3 (11.1)	2 (3.8)	1 (2.4)	6 (4.9)
風疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
猩紅熱	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)
Moderate	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)
敗血症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Severe	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
副鼻腔炎	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
Moderate	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
皮膚細菌感染	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
足部白癬	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
扁桃炎	0	4 (7.5)	3 (7.1)	7 (5.7)
Moderate	0	4 (7.5)	3 (7.1)	7 (5.7)
歯膿瘍	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
上気道感染	18 (66.7)	21 (39.6)	17 (40.5)	56 (45.9)
Mild	5 (18.5)	9 (17.0)	7 (16.7)	21 (17.2)
Moderate	13 (48.1)	12 (22.6)	9 (21.4)	34 (27.9)
Severe	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
細菌性上気道感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
尿路感染	1 (3.7)	3 (5.7)	1 (2.4)	5 (4.1)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	2 (3.8)	1 (2.4)	4 (3.3)
ブドウ球菌性尿路感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
ウイルス感染	2 (7.4)	8 (15.1)	0	10 (8.2)
Mild	1 (3.7)	4 (7.5)	0	5 (4.1)
Moderate	1 (3.7)	4 (7.5)	0	5 (4.1)
傷害、中毒および処置合併症	6 (22.2)	17 (32.1)	8 (19.0)	31 (25.4)
Mild	3 (11.1)	6 (11.3)	4 (9.5)	13 (10.7)
Moderate	3 (11.1)	11 (20.8)	4 (9.5)	18 (14.8)
動物咬傷	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
節足動物咬傷	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
骨挫傷	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
挫傷	0	6 (11.3)	2 (4.8)	8 (6.6)
Mild	0	4 (7.5)	1 (2.4)	5 (4.1)
Moderate	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
転倒	0	3 (5.7)	1 (2.4)	4 (3.3)
Mild	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Moderate	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
腓骨骨折	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
足骨折	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
若木骨折	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
頭部損傷	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
熱中症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
靭帯断裂	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
靭帯捻挫	1 (3.7)	3 (5.7)	3 (7.1)	7 (5.7)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	3 (5.7)	2 (4.8)	6 (4.9)
四肢損傷	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
口腔内損傷	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
筋断裂	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
肉離れ	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
口腔挫傷	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
橈骨骨折	0	3 (5.7)	1 (2.4)	4 (3.3)
Moderate	0	3 (5.7)	1 (2.4)	4 (3.3)
皮膚擦過傷	1 (3.7)	1 (1.9)	1 (2.4)	3 (2.5)
Mild	1 (3.7)	1 (1.9)	1 (2.4)	3 (2.5)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
隆起骨折	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
手首関節骨折	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Moderate	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
臨床検査	1 (3.7)	13 (24.5)	10 (23.8)	24 (19.7)
Mild	1 (3.7)	10 (18.9)	9 (21.4)	20 (16.4)
Moderate	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
Severe	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.8)	2 (4.8)	4 (3.3)
Mild	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
Severe	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (5.7)	2 (4.8)	5 (4.1)
Mild	0	2 (3.8)	2 (4.8)	4 (3.3)
Severe	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
Mild	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
血中ビリルビン増加	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
血中コレステロール増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5 (9.4)	3 (7.1)	8 (6.6)
Mild	0	5 (9.4)	3 (7.1)	8 (6.6)
血中クレアチニン増加	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Mild	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
血中ブドウ糖減少	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
Mild	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
血中マグネシウム増加	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Mild	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
血中トリグリセリド増加	1 (3.7)	4 (7.5)	0	5 (4.1)
Mild	1 (3.7)	4 (7.5)	0	5 (4.1)
血中尿素増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血中尿酸増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
体温上昇	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
補体成分C3減少	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
好酸球数増加	0	4 (7.5)	1 (2.4)	5 (4.1)
Mild	0	4 (7.5)	1 (2.4)	5 (4.1)
ヘマトクリット減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
ヘモグロビン減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
高比重リポ蛋白増加	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Mild	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
低比重リポ蛋白減少	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Mild	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
低比重リポ蛋白増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
リンパ球数減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
リンパ球百分率増加	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Mild	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
単球数減少	0	5 (9.4)	1 (2.4)	6 (4.9)
Mild	0	5 (9.4)	1 (2.4)	6 (4.9)
単球数増加	0	3 (5.7)	0	3 (2.5)
Mild	0	3 (5.7)	0	3 (2.5)
単球百分率増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
好中球数減少	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
好中球数増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
好中球百分率減少	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Mild	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
血小板数増加	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Mild	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
赤血球数減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血沈亢進	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
網状赤血球数減少	0	3 (5.7)	0	3 (2.5)
Mild	0	3 (5.7)	0	3 (2.5)
網状赤血球百分率減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
体重減少	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
体重増加	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
白血球数減少	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
代謝および栄養障害	2 (7.4)	8 (15.1)	9 (21.4)	19 (15.6)
Mild	0	4 (7.5)	7 (16.7)	11 (9.0)
Moderate	2 (7.4)	3 (5.7)	2 (4.8)	7 (5.7)
Severe	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
代謝および栄養障害 (Cont.)				
異常体重減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Severe	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
体脂肪異常	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
食欲減退	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
Mild	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
葉酸欠乏	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
高コレステロール血症	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Mild	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
高トリグリセリド血症	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
Mild	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
代謝および栄養障害 (Cont.)				
ラクトース不耐性	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
メタボリックシンドローム	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
肥満	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
ビタミンD欠乏	2 (7.4)	4 (7.5)	4 (9.5)	10 (8.2)
Mild	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
Moderate	2 (7.4)	4 (7.5)	2 (4.8)	8 (6.6)
筋骨格系および結合組織障害	9 (33.3)	22 (41.5)	16 (38.1)	47 (38.5)
Mild	0	6 (11.3)	10 (23.8)	16 (13.1)
Moderate	8 (29.6)	15 (28.3)	4 (9.5)	27 (22.1)
Severe	1 (3.7)	1 (1.9)	2 (4.8)	4 (3.3)
関節痛	1 (3.7)	7 (13.2)	5 (11.9)	13 (10.7)
Mild	0	2 (3.8)	5 (11.9)	7 (5.7)
Moderate	1 (3.7)	5 (9.4)	0	6 (4.9)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
関節炎	1 (3.7)	2 (3.8)	1 (2.4)	4 (3.3)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Severe	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
背部痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
滑液包炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
大腿骨寛骨臼インピンジメント	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
線維筋痛	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
指変形	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
膝蓋跳動	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
足変形	0	3 (5.7)	0	3 (2.5)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
成長痛	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
若年性特発性関節炎	4 (14.8)	7 (13.2)	3 (7.1)	14 (11.5)
Mild	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Moderate	4 (14.8)	5 (9.4)	1 (2.4)	10 (8.2)
Severe	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
脊柱後弯症	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
四肢腫瘤	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
筋力低下	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Severe	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
筋骨格系胸痛	1 (3.7)	0	1 (2.4)	2 (1.6)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Severe	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
筋肉痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
骨端症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
骨粗鬆症	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
四肢痛	1 (3.7)	2 (3.8)	0	3 (2.5)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code:[redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
仙腸骨炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
側弯症	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
軟部組織腫脹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
滑液嚢腫	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Mild	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
顎関節症	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Mild	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)				
皮膚乳頭腫	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Mild	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
神経系障害	1 (3.7)	15 (28.3)	6 (14.3)	22 (18.0)
Mild	1 (3.7)	4 (7.5)	2 (4.8)	7 (5.7)
Moderate	0	11 (20.8)	4 (9.5)	15 (12.3)
異痛症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
複合性局所疼痛症候群	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
浮動性めまい	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
頭痛	0	12 (22.6)	5 (11.9)	17 (13.9)
Mild	0	3 (5.7)	2 (4.8)	5 (4.1)
Moderate	0	9 (17.0)	3 (7.1)	12 (9.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
神経系障害 (Cont.)				
片頭痛	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Moderate	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
眼性片頭痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
傾眠	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
精神障害	2 (7.4)	9 (17.0)	7 (16.7)	18 (14.8)
Mild	2 (7.4)	3 (5.7)	2 (4.8)	7 (5.7)
Moderate	0	6 (11.3)	3 (7.1)	9 (7.4)
Severe	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
不安	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
注意欠如・多動性障害	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
Moderate	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
精神障害 (Cont.)				
嫌悪	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
転換性障害	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Severe	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
うつ病	0	2 (3.8)	2 (4.8)	4 (3.3)
Moderate	0	2 (3.8)	2 (4.8)	4 (3.3)
遺尿	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
幻聴	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
初期不眠症	0	2 (3.8)	2 (4.8)	4 (3.3)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
精神障害 (Cont.)				
易刺激性	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
大うつ病	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
気分変化	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)
Mild	2 (7.4)	0	0	2 (1.6)
夢遊症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
自殺念慮	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Severe	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
Mild	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
腎および尿路障害 (Cont.)				
着色尿	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
頻尿	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	1 (3.7)	2 (3.8)	7 (16.7)	10 (8.2)
Mild	0	2 (3.8)	4 (9.5)	6 (4.9)
Moderate	1 (3.7)	0	2 (4.8)	3 (2.5)
Severe	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
無月経	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
Mild	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
乳房分泌	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
月経困難症	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
生殖系および乳房障害 (Cont.)				
希発月経	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
卵巣嚢胞	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Severe	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
頻発月経	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
腟分泌物	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
外陰腟痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (25.9)	16 (30.2)	10 (23.8)	33 (27.0)
Mild	3 (11.1)	6 (11.3)	6 (14.3)	15 (12.3)
Moderate	3 (11.1)	10 (18.9)	4 (9.5)	17 (13.9)
Severe	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
アデノイド肥大	1 (3.7)	1 (1.9)	0	2 (1.6)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Severe	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
喘息	2 (7.4)	2 (3.8)	0	4 (3.3)
Moderate	2 (7.4)	2 (3.8)	0	4 (3.3)
気管支反応性亢進	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
気管支痙攣	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
カタル	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
咳嗽	3 (11.1)	8 (15.1)	3 (7.1)	14 (11.5)
Mild	2 (7.4)	4 (7.5)	2 (4.8)	8 (6.6)
Moderate	1 (3.7)	4 (7.5)	1 (2.4)	6 (4.9)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
咳喘息	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
呼吸困難	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
労作性呼吸困難	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
鼻出血	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
口腔咽頭痛	1 (3.7)	5 (9.4)	1 (2.4)	7 (5.7)
Mild	1 (3.7)	2 (3.8)	1 (2.4)	4 (3.3)
Moderate	0	3 (5.7)	0	3 (2.5)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
鼻漏	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
Mild	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)
扁桃肥大	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Severe	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
上気道の炎症	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Moderate	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	7 (25.9)	15 (28.3)	6 (14.3)	28 (23.0)
Mild	7 (25.9)	8 (15.1)	4 (9.5)	19 (15.6)
Moderate	0	7 (13.2)	2 (4.8)	9 (7.4)
ざ瘡	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
Mild	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
脱毛症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
皮膚炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
皮膚乾燥	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
湿疹	1 (3.7)	3 (5.7)	2 (4.8)	6 (4.9)
Mild	1 (3.7)	1 (1.9)	1 (2.4)	3 (2.5)
Moderate	0	2 (3.8)	1 (2.4)	3 (2.5)
紅斑	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
手皮膚炎	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
逆むけ	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
男性型多毛症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
爪変色	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
口囲皮膚炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
発疹	2 (7.4)	4 (7.5)	0	6 (4.9)
Mild	2 (7.4)	3 (5.7)	0	5 (4.1)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
紅斑性皮疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
斑状皮疹	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
脂漏性皮膚炎	1 (3.7)	0	1 (2.4)	2 (1.6)
Mild	1 (3.7)	0	1 (2.4)	2 (1.6)
皮膚色素減少	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
蕁麻疹	0	4 (7.5)	0	4 (3.3)
Mild	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
Moderate	0	2 (3.8)	0	2 (1.6)
血管障害	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
Mild	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
血腫	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
Mild	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.7.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
血管障害 (Cont.)				
ほてり	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

Note: Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

表4

[redacted]20[redacted] 15:35 <[redacted] >
94 IA)
STUDY M15-340 - Interim 2
R&D/25/0781 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 3

TABLE 14.3__1.3.3

Subjects with Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
Any adverse event	4 (14.8)	6 (11.3)	7 (16.7)	17 (13.9)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
脾嚢胞	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
耳および迷路障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
回転性めまい	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
胃腸障害	0	1 (1.9)	2 (4.8)	3 (2.5)
腹痛	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
便秘	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
メレナ	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
悪心	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.6)
疼痛	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
乳頭炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	1 (3.7)	2 (3.8)	1 (2.4)	4 (3.3)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.3

Subjects with Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
大腸菌性尿路感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
インフルエンザ	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
敗血症	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
上気道感染	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
異常体重減少	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (7.4)	1 (1.9)	3 (7.1)	6 (4.9)
関節炎	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
若年性特発性関節炎	1 (3.7)	1 (1.9)	2 (4.8)	4 (3.3)
筋力低下	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
神経系障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
頭痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
精神障害	0	0	2 (4.8)	2 (1.6)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.3

Subjects with Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
精神障害 (Cont.)				
転換性障害	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
自殺念慮	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
卵巣嚢胞	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
アデノイド肥大	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)
扁桃肥大	1 (3.7)	0	0	1 (0.8)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

表5

[redacted]20[redacted] 15:35 <[redacted] >
94 IA)
STUDY M15-340 - Interim 2
R&D/25/0781 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__1.4.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
(By Age Group, Study Parts 1, 2 and 3)
(Safety Population)

MedDRA 27.1 System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=27) n (%)	Age 6 to <12 years (N=53) n (%)	Age 12 to <18 years (N=42) n (%)	Total (N=122) n (%)
Any adverse event	0	3 (5.7)	3 (7.1)	6 (4.9)
胃腸障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
腹痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
悪心	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
上咽頭炎	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (3.8)	2 (4.8)	4 (3.3)
若年性特発性関節炎	0	2 (3.8)	2 (4.8)	4 (3.3)

Note: A treatment-emergent Adverse Event (TEAE) is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days of the drug after the last dose of study drug.
N (%) reflects the number of subjects who experienced at least one event. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) were counted only once for that system organ class (or preferred term).
All subjects received the low dose of Upadacitinib in Part 2 and Part 3.

Program Source Code: [redacted]

M16-049 試験［参考資料］

治験の標題：An Open-label Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects with Severe Atopic Dermatitis	
施設数 / 実施国名： 11 施設 /米国及びプエルトリコ	
治験責任医師： [redacted] MD	
公表文献 (参考資料) ：1	
治験期間： 最初の被験者の初回来院日：2019 年 1 月 31 日 最後の被験者の最終来院日：2024 年 8 月 29 日	開発のフェーズ：I

目的：

<u>パート 1</u>

- 重症アトピー性皮膚炎（以下「AD」）の小児患者を対象に，ウパダシチニブ反復投与時の薬物動態，安全性及び忍容性を評価する。
- 小児被験者におけるウパダシチニブ経口液剤の嗜好性を評価する。

<u>パート 2</u>

- 重症の小児 AD 患者におけるウパダシチニブ反復投与の長期安全性及び忍容性を評価する。

方法：

本試験は，2 歳以上 12 歳未満の重症 AD の小児男女被験者を対象とした 2 つのパートからなる第 I 相，反復投与，非盲検試験であった。規制当局の助言を受けて，最低年齢を 3 歳に引き上げ，3 歳未満の被験者は試験を中止した。

パート 1 は，1 週間の反復投与，非盲検，複数コホート試験であり，2 つの年齢集団における 2 つの逐次漸増用量群（低用量及び高用量）で構成された（グループ 1：6 歳以上 12 歳未満，グループ 2：2 歳以上 6 歳未満）。ウパダシチニブは，事前に規定した体重区分に従い，各被験者の体重に基づいた用量で投与した。各体重区分には少なくとも 4 例の被験者を組み入れた。

パート 2 は，ウパダシチニブの長期安全性及び忍容性を評価する反復投与，非盲検，長期継続投与（108 週間）であった。被験者は，非盲検下，体重区分に従って低用量のウパダシチニブを投与した。

被験者数（計画時と解析時）：

計画時：32 例，登録時：35 例，安全性解析対象：35 例，薬物動態解析対象集団：32 例

診断と主要な組入れ基準：

スクリーニング時の年齢が 2 歳以上 12 歳未満で，ベースライン時の体重が 10 kg 以上の男女の重症 AD 患者を組み入れた。規制当局からの助言を受けて，治験実施計画書第 6.0 版から 3 歳以上 12 歳未満の被験者を本試験に組み入れた。

AD の基準は以下のとおりであった。

- AD と診断され，ベースラインの 6 ヵ月以上前に症状が発現した患者
- Hanifin 及び Rajka の AD の診断基準を満たす患者
- スクリーニング及びベースライン来院時に以下の疾患活動性基準を満たす活動性疾患を有する（すべてを満たすこと）。
  - EASI（Eczema Area and Severity Index：湿疹面積及び重症度指数）スコアが 21 以上

・ バリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎（以下「vIGA-AD」）が 4 ・ AD 病変が体表面積の 15%以上 ● コルチコステロイド外用薬（以下「TCS」）及びカルシニューリン阻害外用薬（以下「TCI」）に対して効果不十分又は不耐容であったことが（ベースライン来院前 12 ヵ月以内に）記録されている患者又は TCS 及び TCI の使用がその他の点で医学的に推奨されない患者。
被験薬，用量／含量／濃度，投与方法： ● ウパダシチニブ 7.5 mg 錠，経口 ● ウパダシチニブ 15 mg 錠，経口 ● ウパダシチニブ 30 mg 錠，経口 ● ウパダシチニブ 1 mg/mL（pH 2.9）溶液，経口 ● ウパダシチニブ 1 mg/mL（pH 3.4）溶液，経口 ● ウパダシチニブ 0.5 mg/mL（pH 3.8）溶液，経口
投与期間： パート 1 では，パート 2 への組入れ前に，ウパダシチニブの経口液剤（1 日 2 回［以下「BID」］）又は錠剤（1 日 1 回［以下「QD」］）を 7 日間反復投与した。 パート 2 では，被験者は試験終了まで体重区分ごとに低用量に相当するウパダシチニブを非盲検下で投与した。
評価基準： 有効性： 本試験では有効性評価項目を正式に設定しなかった。ただし，以下の有効性パラメータを探索的指標として収集した。 ● vIGA-AD が 0 又は 1 でベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合 ● ベースラインから EASI 75 以上の改善を達成した被験者の割合 ● EASI のベースラインからの変化率 薬物動態： パート 1 投与 7 日目の C_{max}，C_{min}，T_{max}，C_{trough}，BETA，$t_{1/2}$，functional $t_{1/2}$，AUC_{tau}，AUC_{0-24}，CL_{ss}/F，adjusted CL_{ss}/F 安全性： 全試験期間における安全性及び忍容性の指標として，有害事象の発現割合，身体検査の結果，バイタルサイン測定値の変化，心電図（ECG）変数及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）

統計手法

有効性：

正式な統計学的比較は計画しなかった。

薬物動態：

クリアランスと体重の関係を検討するため，体重の対数（成人体重 70 kg に標準化）に対する CL_{ss}/F の対数について，線形回帰分析を行った。

安全性：

有害事象は ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いてコード化した。各パートにおいて，有害事象（発現日が治験薬の初回投与後で，治験薬の最終投与後 30 日以内の有害事象）が認められた被験者数及び割合をプライマリー器官別大分類及び MedDRA 基本語別に集計し，投与群別に層別して示した。パート 1 での層別は 1）年齢別，2）用量及び体重区分別，パート 2 では年齢別とした。有害事象が発現した被験者数は，重症度，治験薬との因果関係，及び特に注目すべき有害事象別にも集計した。

米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準及び事前に規定した基準に従って，臨床的に重要と考えられる臨床検査値及びバイタルサイン測定値をそれぞれ特定した。臨床検査値及びバイタルサインの値，並びにベースラインからの平均変化量を要約した。血液生化学的検査及び血液学的検査の臨床検査値のベースラインからのシフトテーブルも示した。Hy's Law 症例の可能性は，肝機能検査により評価した。

心電図所見は，パラメータ及び来院ごとに投与群別に要約した。

嗜好性：

嗜好性調査に参加した被験者の数及び割合を，味覚評価別に集計した。

要約/結論

有効性の結果：

投与 12 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 でベースラインから 2 段階以上低下であった被験者は，コホート全体で 11/30 例（36.7%）であった。

投与 12 週時の EASI 75 を達成した被験者は，コホート全体で 21/30 例（70.0%）であった。

コホート全体の集団における投与 12 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率の平均値及び中央値は，それぞれ-80.77%（N = 30，SD = 18.769）及び-84.29%（Q1 = -94.56，Q3 = -69.66）であった。

vIGA-AD スコアが 0 又は 1，EASI 75 及び EASI のベースラインからの変化率は，投与 108 週時まで維持された。

薬物動態の結果：

小児 AD 患者では，ウパダシチニブは錠剤投与後約 2-3 時間以内，経口液剤投与後 0.5-2 時間で最高血漿中濃度に達した。定常状態における C_{max} と C_{trough} の比から算出したウパダシチニブの functional $t_{1/2}$ は，錠剤 QD 投与で約 4-5 時間，経口液剤 BID 投与で 2-3 時間であり，2 つの年齢集団で一致していた。ウパダシチニブの見かけの経口クリアランスは，重症小児 AD 患者で体重の増加に伴って増加した。

安全性の結果：

有害事象の発現割合は，パート 1 では 20%，パート 2 では 87.9%であり，有害事象の発現割合は 2 つの年齢集団で同程度であった。

パート 1 では，特に注目すべき有害事象（以下「AESI」）は認められなかった。パート 2 では AESI が 6 例に報告され，6 歳以上 12 歳未満の年齢集団では重篤な感染症として COVID-19 及び眼帯状疱疹が報告され，2 歳以上 6 歳未満の年齢集団では CPK 増加，帯状疱疹及び好中球減少症が報告された。

パート 1 では重篤な有害事象は報告されなかった。パート 2 では 3 件の重篤な有害事象（COVID-19，眼帯状疱疹，大うつ病）が報告された。

ウパダシチニブは，重症の小児 AD 患者において概ね安全であり，忍容性は良好であった。成人及び青年期 AD 患者におけるウパダシチニブの既知の安全性プロファイルと比較して，新たな安全性リスクは特定されなかった。

嗜好性調査結果：

経口液剤の味の好みは被験者によって大きく異なっていた。全体として，経口液剤を「受け入れ可能」（好きでも嫌いでもない，又は好き）と評価した被験者の割合は，投与 1 日目で約 49.9%，投与 7 日目で約 58.3%であった。

結論：

重症の小児 AD 患者では，ウパダシチニブは錠剤投与後約 2-3 時間以内，経口液剤投与後 0.5-2 時間で C_{max} に達した。定常状態における C_{max} と C_{trough} の比から算出したウパダシチニブの functional $t_{1/2}$ は，錠剤 QD 投与で約 4-5 時間，経口液剤 BID 投与で 2-3 時間であり，2 つの年齢集団で一致していた。ウパダシチニブの見かけの経口クリアランスは，重症小児 AD 患者で体重の増加に伴って増加した。

経口液剤の味の好みは被験者によって大きく異なっていた。全体として，経口液剤を「受け入れ可能」（好きでも嫌いでもない，又は好き）と評価した被験者の割合は，投与 1 日目で約 49.9%，投与 7 日目で約 58.3%であった。

ウパダシチニブは概して安全で忍容性が良好であり，重症の小児 AD 患者において有効性を示した。成人及び青年期 AD 患者におけるウパダシチニブの既知の安全性プロファイルと比較して，新たな安全性リスクは特定されなかった。