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 2
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 2
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 2
2.7.1.4 付録 2

2.7.1.1 背景及び概観

アダリムマブは，2002 年 12 月に米国，2003 年 9 月に欧州で関節リウマチの治療薬として承認された。その後，早期関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，尋常性乾癬，若年性特発性関節炎，潰瘍性大腸炎，小児クローン病及び化膿性汗腺炎の効能追加が米国及び欧州で承認された。更に，欧州では，X線所見が認められない体軸性脊椎関節炎，小児腱付着部炎関連関節炎及び小児乾癬が承認された。本邦では，2008 年 4 月に関節リウマチを効能・効果として承認され，2010 年 1 月に尋常性乾癬及び関節症性乾癬，2010 年 10 月にクローン病及び強直性脊椎炎，2011 年 7 月に若年性特発性関節炎，2012 年 8 月に関節リウマチの効能に「関節の構造的損傷の防止を含む」が追加された。更に，2013 年 5 月に腸管型ベーチェット病，同 6 月に潰瘍性大腸炎の効能追加が承認された。

今回ぶどう膜炎患者を対象とした臨床試験（M10-877 試験及び M10-880 試験）で用いたアダリムマブ製剤は，医薬品製造販売承認を取得し，現在日本で市販されている「ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL」と同じ処方の 40 mg/0.8 mL（50 mg/mL）製剤である。

アダリムマブ及び抗アダリムマブ抗体（AAA）の濃度測定法に関しては，既承認の効能・効果申請時に提出済みであり，今回の追加申請に関連した生物薬剤学及び分析法に関する追加提出資料はなかった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当資料無し

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料無し

2.7.1.4 付録

該当資料無し

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 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.2.1 M10-877 試験及び M10-880 試験 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.2.3.1 血清中アダリムマブ濃度 8
2.7.2.3.2 ポピュレーション薬物動態解析及び曝露-応答解析 13
2.7.2.4 特別な試験 16
2.7.2.4.1 免疫原性 16
2.7.2.5 付録 21

表一覧

表 2.7.2-1. 再燃の基準（評価来院ごと） 4
表 2.7.2-2. ぶどう膜炎患者における血清中アダリムマブ濃度の要約（μg/mL，M10-877 試験及び M10-880 試験） 6
表 2.7.2-3. 再燃の有無で層別した血清中アダリムマブ濃度の要約（μg/mL，M10-877 試験及び M10-880 試験） 7
表 2.7.2-4. ぶどう膜炎患者及び乾癬患者における負荷投与時（投与 0 週にアダリムマブを 80 mg 負荷投与）の血清中アダリムマブ濃度の要約（投与 0－2 週） 9
表 2.7.2-5. 日本人及び外国人ぶどう膜炎患者での血清中アダリムマブ濃度の比較（μg/mL，M10-877 試験及び M10-880 試験） 12
表 2.7.2-6. ポピュレーション薬物動態パラメータの推定値（最終モデル，M10-877 試験及び M10-880 試験） 14
表 2.7.2-7. time-to-event モデルでのパラメータの推定値（M10-877 試験） 15
表 2.7.2-8. time-to-event モデルでのパラメータの推定値（M10-880 試験） 16
表 2.7.2-9. AAA 陽性率（M10-877 試験及び M10-880 試験） 17
表 2.7.2-10. 有害事象の概要（被験者数及び発現頻度）：AAA 陽性及び陰性被験者で層別（M10-877 試験及び M10-880 試験） 20

図一覧

図 2.7.2-1. ぶどう膜炎患者における血清中アダリムマブ濃度推移（平均値及び標準偏差，M10-877 試験及び M10-880 試験） 6

図 2.7.2-2. 再燃の有無で層別した血清中アダリムマブ濃度推移（平均値及び標準偏差，M10-877 試験及び M10-880 試験） 8
図 2.7.2-3. ぶどう膜炎患者（M10-877 試験及び M10-880 試験）とクローン病患者，潰瘍性大腸炎患者，関節リウマチ患者及び乾癬患者との定常状態での血清中アダリムマブ濃度の比較（平均 + 標準偏差，維持用量：アダリムマブ 40 mg 隔週投与） 10
図 2.7.2-4. 日本人及び外国人での血清中アダリムマブ濃度推移（平均値及び標準偏差，M10-877 試験及び M10-880 試験） 11
図 2.7.2-5. 日本人及び外国人ぶどう膜炎患者での血清中アダリムマブ濃度推移（平均値及び標準偏差，M10-877 試験及び M10-880 試験） 13
図 2.7.2-6. AAA 陽性及び陰性被験者における血清中アダリムマブ濃度推移（平均値及び標準偏差，M10-877 試験及び M10-880 試験） 18

2.7.2.1 背景及び概観

アダリムマブの臨床薬物動態及び免疫原性は，健康成人及び既承認の適応症を有した患者（関節リウマチ，クローン病，潰瘍性大腸炎，尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎）で十分評価されており，それらのデータは既に提出済みである。今回，非感染性ぶどう膜炎患者における薬物動態及び免疫原性を2つのプラセボ対照第III相臨床試験（M10-877試験及びM10-880試験）で評価した。ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブのポピュレーション薬物動態は非線形混合効果モデル（以下「NONMEM」）を用いて評価し，また，プラセボ対照第 III 相臨床試験でのアダリムマブの有効性と血清中濃度の関係を検討するために曝露-応答関係に関する解析も実施した（5.3.3.5-1）。更に，ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブの臨床薬物動態及び免疫原性に関する成績を先に得られているクローン病患者，潰瘍性大腸炎患者，関節リウマチ患者及び尋常性乾癬患者の成績と比較した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 M10-877 試験及び M10-880 試験

M10-877 試験及び M10-880 試験は，非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の成人患者を対象とし，アダリムマブの安全性と有効性を評価する，多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である。これら 2 つの第 III 相臨床試験では，日本の施設でのみ被験者を組入れる日本人サブ試験も実施した。また，両試験ではアダリムマブの薬物動態及び免疫原性も評価した。被験者は，治験薬投与開始前の免疫抑制剤使用の有無を層別因子として（日本人サブ試験は除く），二重盲検下，2 つの投与群のいずれかに 1：1 の比率で割付けた。一方の投与群では，投与 0 週にアダリムマブを 80 mg 負荷投与（皮下）し，引き続き投与 1 週から 40 mg 隔週投与した。他方の投与群ではプラセボを投与した。

M10-877 試験及び M10-880 試験の試験デザインは，ほぼ同じ試験デザインであったが，組入れ基準及びベースラインの疾患活動性が異なり，対象とする患者集団が異なっていた。M10-877 試験は，活動性かつ非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎患者のうち，プレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上，60 mg/日以下の副腎皮質ステロイド（以下「ステロイド」）経口剤を 2 週間以上投与しているにもかかわらず，両眼又は片眼に活動性が認められる患者を対象とし，一方，M10-880 試験は，治験薬投与開始の 28 日前から非活動性かつ非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎患者のうち，非活動性を維持するため，プレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上，35 mg/日以下のステロイド経口剤の長期投与が必要な患者を対象とした。

有効性の主要評価項目は，両試験ともに，再燃までの期間であり，アダリムマブ群とプラセボ群間で比較した。表 2.7.2-1 にその基準を示す。M10-877 試験及び M10-880 試験ではベースラインでの治験対象集団が異なっていたため（それぞれ活動性の非感染性ぶどう膜炎成人患者及び非活動性の非感染性ぶどう膜炎成人患者），再燃の基準の定義及び有効性の主要評価項目の評価開始時期が異なっていた。M10-877 試験では投与 6 週時及びそれ以降の評価来院時に，

M10-880 試験では投与 2 週時及びそれ以降の評価来院時に，片眼又は両眼が表 2.7.2-1 に示す 4 項目のうち 1 項目以上を満たした場合に，再燃と判定することとした。

表 2.7.2-1. 再燃の基準（評価来院ごと）

	再燃 [a]		
	M10-877 試験		M10-880 試験
パラメーター	投与 6 週時	投与 8 週以降の来院時	投与 2 週時及び それ以降の来院時
炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変	ベースラインと比較し，活動性を示す炎症性の病変が新たに認められる	ベースラインと比較し，活動性を示す炎症性の病変が新たに認められる	ベースラインと比較し，活動性を示す炎症性の病変が新たに認められる
前房内細胞のグレード（SUN 基準）	0.5+以下に到達できない	本治験参加後の最善値と比較し，2 段階の悪化が認められる [b]	ベースラインと比較し，2 段階の悪化が認められる [b]
硝子体混濁のグレード（NEI/ SUN 基準）	0.5+以下に到達できない	本治験参加後の最善値と比較し，2 段階の悪化が認められる [b]	ベースラインと比較し，2 段階の悪化が認められる [b]
視力（ETDRS）	本治験参加後の最善値と比較し，15 文字分以上の最高矯正視力の悪化が認められる	本治験参加後の最善値と比較し，15 文字分以上の最高矯正視力の悪化が認められる	ベースラインと比較し，15 文字分以上の最高矯正視力の悪化が認められる

ETDRS：米国で糖尿病網膜症の評価に一般的に使用される視力検査
NEI：米国国立眼病研究所，SUN：国際ぶどう膜炎研究会 ぶどう膜炎の標準化委員会
a. 片眼又は両眼が上の 4 項目のうち 1 項目以上に該当する場合、再燃と判定した。
b. 2 段階の悪化については，グレード 0 から 2＋ 及び 0.5＋ から 3＋ への変化とした。

二重盲検下の治験薬投与期間は，最長で，投与 80 週まで又は再燃した被験者が 138 名（M10-877 試験）又は約 96 名（84 - 107 名，M10-880 試験）集積された時点までとした（日本人患者を除く）。

両試験共に，再燃の基準に合致した場合，当該被験者に対する治験を中止することとした。M10-880 試験では投与 2 週，M10-877 試験では投与 6 週，又はその後の評価来院で再燃と判定された被験者は，アダリムマブの非盲検継続投与試験（M11-327 試験）の条件に適合し，当該医療機関が M11-327 試験に参加している場合には，M11-327 試験に移行することができることとした。同様に，本治験終了時まで再燃と判定されなかった被験者も M11-327 試験に移行することができることとした。

日本人サブ試験：M10-877 試験での日本人サブ試験の終了時期は，当初，メイン試験（日本人患者を除く）で再燃した被験者が 138 名集積された時点，又は日本人サブ試験で再燃した被験者が 19 名集積された時点のどちらか遅い方としたが，日本人被験者の組入れが困難で，目標被験者数の達成がメイン試験の終了よりも大幅に遅くなると考えられたため，独立行政法人医薬

品医療機器総合機構（PMDA）と相談し，日本人サブ試験の終了時期についてはメイン試験終了時とすることで合意を得た。M10-880 試験での日本人サブ試験の終了時期は，メイン試験で再燃した被験者が約 96 名（84–107 名）集積された時点，又は日本人サブ試験で再燃した被験者が 17 名集積された時点のどちらか遅い方とした。M10-880 試験については，日本人目標被験者数 30 名に対し，32 名が組入れられた。

血液サンプルは下記の時点のサンプルを採取することとした。

- 血清中アダリムマブ濃度：治験薬の投与開始時，投与 1（M10-877 試験のみ），2（M10-880 試験のみ），8，12，27，36，52 週及び治験終了 / 中止時（投与 52 週までに中止した場合）に採取した。予定外の来院時にも，投与 52 週までであった場合には，血液サンプルを採取した。治験薬の投与開始時，投与 1 週及び投与 27 週の血清中アダリムマブ濃度測定用の血液は，治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）を投与する前に採取した。
- 血清中抗アダリムマブ抗体（以下「AAA」）濃度：治験薬の投与開始時，投与 12，27，36，52 週及び治験終了 / 中止時（投与 52 週までに中止した場合）に採取した。予定外の来院時にも，投与 52 週までであった場合には，血液サンプルを採取した。治験薬の投与開始時及び投与 27 週の血清中 AAA 濃度測定用の血液は，治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）を投与する前に採取した。

M10-877 試験では，オーストラリア，カナダ，欧州，イスラエル，ラテンアメリカ及び米国から 223 名（メイン試験），日本から 16 名（日本人サブ試験），計 239 名の被験者が組入れられた。計 119 名の被験者がアダリムマブ投与群に割付けられ，内 18 名が早期中止となった。プラセボ投与群に割付けられた被験者は計 120 名であり，内 7 名が早期中止となった。必要な有効性に関するデータが得られなかったため又は医薬品の臨床試験の実施の基準（以下「GCP」）からの逸脱のため解析から除外された被験者は，2 施設計 6 名（プラセボ投与群：5 名，アダリムマブ投与群：1 名）であった。薬物動態解析に組入れられた被験者の平均年齢（範囲）は 43.5（18–81）歳，平均体重（範囲）は 80（38–174）kg であった。

M10-880 試験では，オーストラリア，カナダ，欧州，イスラエル，ラテンアメリカ及び米国から 229 名（メイン試験），日本から 32 名（日本人サブ試験），計 261 名の被験者が組入れられた。計 131 名の被験者がアダリムマブ投与群に割付けられ，内 15 名が早期中止となった。プラセボ投与群に割付けられた被験者は計 130 名であり，内 17 名が早期中止となった。必要な有効性に関するデータが得られなかったため又は GCP からの逸脱のため解析から除外された被験者は，2 施設計 3 名（いずれもプラセボ投与群）であった。薬物動態解析に組入れられた被験者の平均年齢（範囲）は 43.2（18–75）歳，平均体重（範囲）は 76.8（45–153）kg であった。

各試験においてアダリムマブが投与された全被験者から得られた血清中アダリムマブ濃度の要約を表 2.7.2-2 に示す。また，各試験のアダリムマブ投与群における血清中アダリムマブ濃度推移（平均値及び標準偏差）を図 2.7.2-1 に示す。

第 III 相臨床試験である M10-877 試験及び M10-880 試験において，投与 0 週にアダリムマブを 80 mg 負荷投与し，引き続き投与 1 週から 40 mg 隔週投与したとき，平均血清中アダリムマブ濃度は初回投与後に定常状態に達し（8–10 μg/mL），以降，40 mg 隔週投与を継続した投与 52 週

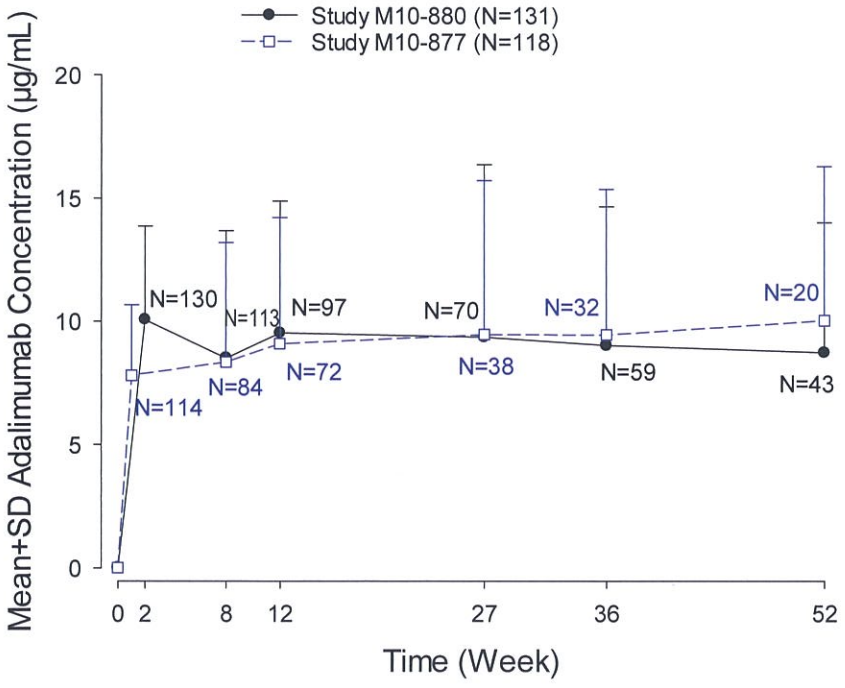
までその濃度が維持された。また，アダリムマブの曝露は M10-877 試験及び M10-880 試験で類似していた。

表 2.7.2-2. ぶどう膜炎患者における血清中アダリムマブ濃度の要約（μg/mL，M10-877 試験及び M10-880 試験）

試験	平均値 ± 標準偏差 (範囲), N						
	週						
	0	1 又は 2 [a]	8	12	27	36	52
M10-877 (N = 118)	0 ± 0 (0–0), 117	7.80 ± 2.87 (1.47-18.4), 114	8.34 ± 4.86 (0-21.2), 84	9.09 ± 5.12 (0-23.0), 72	9.46 ± 6.25 (0-31.4), 38	9.45 ± 5.90 (0-21.3), 32	10.0 ± 6.25 (0-22.0), 20
M10-880 (N = 131)	0 ± 0 (0–0), 131	10.1 ± 3.79 (0.311-21.0), 130	8.50 ± 5.17 (0-25.0), 113	9.53 ± 5.36 (0-23.9), 97	9.36 ± 7.00 (0-46.8), 70	9.01 ± 5.63 (0-28.8), 59	8.72 ± 5.28 (0-27.1), 43

a. M10-877 試験は投与 1 週，M10-880 試験は投与 2 週。
注：全被験者（外国人及び日本人）を解析対象とした。
相互参照：M10-877 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-1）及び M10-880 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-2）

図 2.7.2-1. ぶどう膜炎患者における血清中アダリムマブ濃度推移（平均値及び標準偏差，M10-877 試験及び M10-880 試験）



注：標準偏差の横の数値は各時点での被験者数を示す。

相互参照：M10-877 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-1）及び M10-880 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-2）

有効性の主要評価項目は，M10-877 試験では投与 6 週時及びそれ以降の来院時に評価した再燃までの期間，M10-880 試験では投与 2 週時及びそれ以降の来院時に評価した再燃までの期間であった（表 2.7.2-1）。両試験共に，再燃の基準に合致した場合，当該被験者に対する治験を中止することとした。各試験のアダリムマブ群に割付けられた全被験者から得られた血清中アダリムマブ濃度を再燃の有無で層別して表 2.7.2-3 及び図 2.7.2-2 に示す。投与 8 週以降，再燃とならなかった被験者の平均血清中アダリムマブ濃度（9–11 μg/mL）は再燃となった被験者（6–9 μg/mL）よりわずかに高い値を示した。

表 2.7.2-3. 再燃の有無で層別した血清中アダリムマブ濃度の要約（μg/mL，M10-877 試験及び M10-880 試験）

試験	平均値± 標準偏差 (範囲), N						
	週						
	0	1 又は 2 [a]	8	12	27	36	52
M10-877 再燃なし (N = 50)	0 ± 0 (0 – 0) 50	7.69 ± 2.76 (2.49 – 18.4) 46	9.04 ± 5.00 (0.592 – 21.2) 37	10.2 ± 5.49 (0.050 – 23.0) 34	10.8 ± 6.48 (0 – 31.4) 27	9.88 ± 5.37 (1.07 – 21.3) 27	10.0 ± 6.25 (0 – 22.0) 20
M10-877 再燃 (N = 68)	0 ± 0 (0 – 0) 67	7.87 ± 2.96 (1.47 – 17.6) 68	7.80 ± 4.72 (0 – 18.0) 47	8.10 ± 4.62 (0 – 19.4) 38	6.09 ± 4.19 (0.533 – 13.1) 11	7.15 ± 8.65 (0 – 18.1) 5	NS
M10-880 再燃なし (N = 74)	0 ± 0 (0 – 0) 74	10.1 ± 3.85 (0.311 – 21.0) 73	9.09 ± 4.82 (0 – 25.0) 67	9.94 ± 5.11 (0.461 – 22.4) 65	10.1 ± 7.15 (0 – 46.8) 55	9.23 ± 5.55 (0 – 28.8) 51	8.89 ± 5.23 (0 – 27.1) 42
M10-880 再燃 (N = 57)	0 ± 0 (0 – 0) 57	10.1 ± 3.74 (0.859 – 17.7) 57	7.65 ± 5.59 (0 – 21.6) 46	8.69 ± 5.82 (0 – 23.9) 32	6.50 ± 5.78 (0 – 19.5) 15	7.60 ± 6.38 (1.62 – 20.5) 8	1.58 1

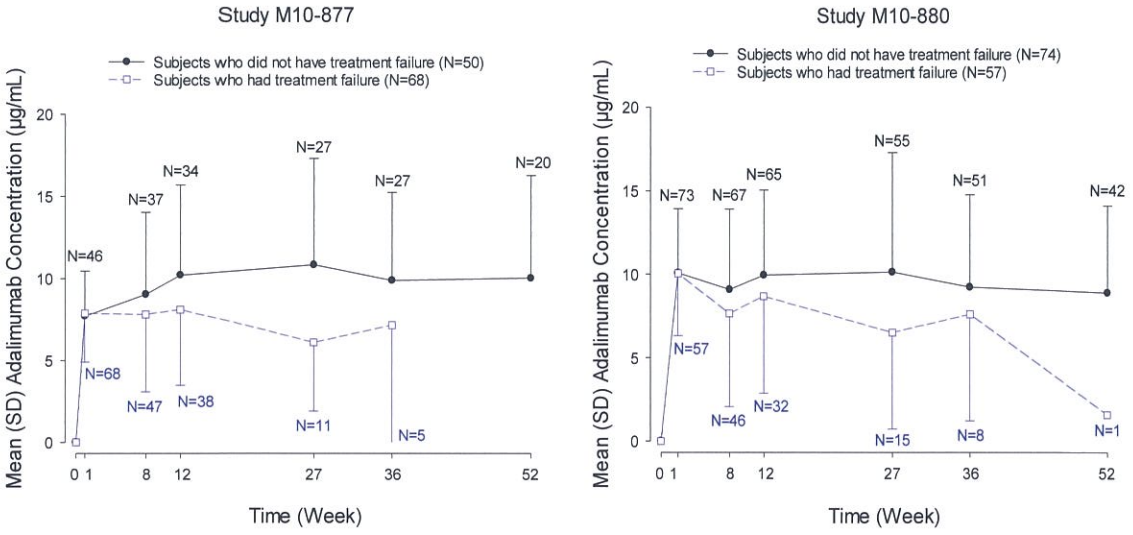
NS = サンプルなし

a. M10-877 試験は投与 1 週，M10-880 試験は投与 2 週。

注：再燃の定義は表 2.7.2-1 参照。

相互参照：M10-877 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-1）及び M10-880 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-2）

図 2.7.2-2. 再燃の有無で層別した血清中アダリムマブ濃度推移（平均値及び標準偏差，M10-877 試験及び M10-880 試験）



注：標準偏差の横の数値は各時点での被験者数を示す。M10-877 試験では再燃となった被験者の投与 52 週のサンプルは得られなかった。

相互参照：M10-877 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-1）及び M10-880 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-2）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 血清中アダリムマブ濃度

非感染性ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブの薬物動態を M10-877 試験及び M10-880 試験の 2 つの第 III 相臨床試験で評価した。先に記載の図 2.7.2-1 に示したように，ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブの曝露は 2 つの第 III 相臨床試験で類似していた。

提案している非感染性ぶどう膜炎患者での推奨用量は負荷用量（投与 0 週に 80 mg 投与）と維持用量（投与 1 週から 40 mg 隔週投与）からなっている。ぶどう膜炎患者を対象とした第 III 相臨床試験（M10-877 試験及び M10-880 試験）から得られた薬物動態データと，同じ用法用量で既承認の適応症患者から得られた結果を，負荷用量と維持用量に分けて比較して以下に示す。

負荷用量

ぶどう膜炎患者を対象とした第 III 相臨床試験では，投与 0 週にアダリムマブ 80 mg 負荷投与した。同じ負荷投与は欧米での尋常性乾癬患者を対象とした試験（M02-528 試験：尋常性乾癬の効能・効果申請時に提出済み）で検討されている。表 2.7.2-4 に示すように，ぶどう膜炎患者における平均血清中アダリムマブ濃度（投与 1 週及び 2 週でそれぞれ 7.80 ± 2.87 µg/mL 及び 10.1 ±

3.79 μg/mL）は乾癬患者（投与 1 週及び 2 週でそれぞれ 6.03 ± 2.89 μg/mL 及び 8.84 ± 3.41 μg/mL）と類似していた。

表 2.7.2-4. ぶどう膜炎患者及び乾癬患者における負荷投与時（投与 0 週にアダリムマブを 80 mg 負荷投与）の血清中アダリムマブ濃度の要約（投与 0－2 週）

適応症	試験	平均値± 標準偏差 (範囲), N		
		週		
		0	1	2[a]
ぶどう膜炎	M10-877 試験及び M10-880 試験 (N = 249)	0 ± 0 (0 – 0), 248	7.80 ± 2.87 (1.47 – 18.4), 114	10.1 ± 3.79 (0.311 – 21.0), 130
乾癬	M02-528 試験 (N = 45)	0 ± 0 (0 – 0), 44	6.03 ± 2.89 (0 – 11.5), 42	8.84 ± 3.41 (0 – 16.2), 40

a. 投与 1 週にアダリムマブ 40 mg 投与

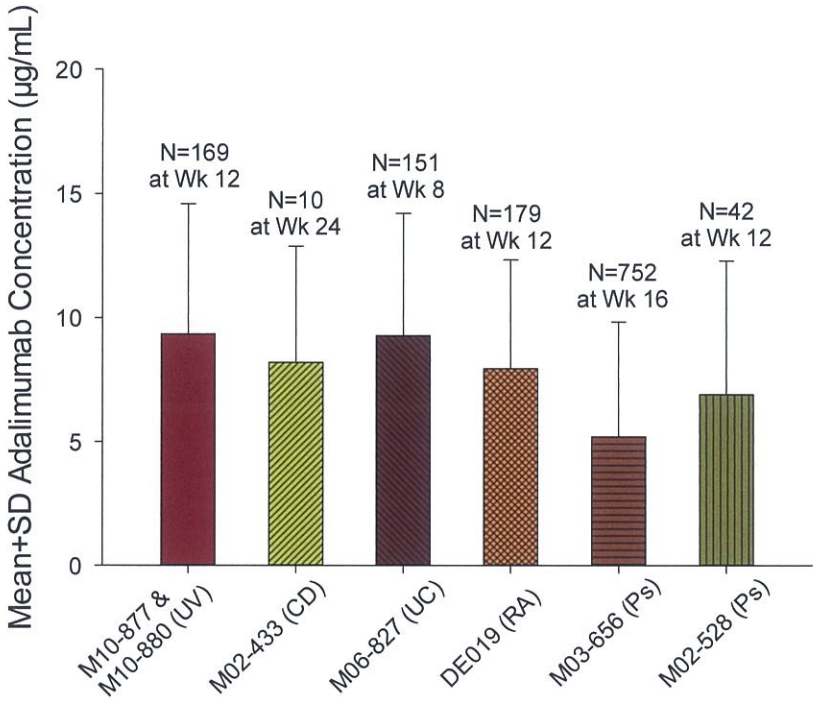
注：ぶどう膜炎における投与 1 週は M10-877 試験の成績，投与 2 週は M10-880 試験の成績

相互参照：M10-877 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-1）及び M10-880 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-2）。M02-528 試験の成績は尋常性乾癬の効能・効果申請時に提出済み。

維持用量（40 mg 隔週投与）

ぶどう膜炎患者にアダリムマブ 40 mg 隔週投与したときの定常状態での平均血清中アダリムマブ濃度を，同じ維持用量を投与したクローン病患者（M02-433 試験），潰瘍性大腸炎患者（M06-827 試験），関節リウマチ患者（DE019 試験）及び乾癬患者（M02-528 試験及び M03-656 試験）での成績（いずれも当該効能・効果申請時に提出済み）と比較した。

図 2.7.2-3. ぶどう膜炎患者（M10-877 試験及び M10-880 試験）とクローン病患者，潰瘍性大腸炎患者，関節リウマチ患者及び乾癬患者との定常状態での血清中アダリムマブ濃度の比較（平均 + 標準偏差，維持用量：アダリムマブ 40 mg 隔週投与）



注：UV：ぶどう膜炎患者，CD：クローン病患者，UC：潰瘍性大腸炎患者，RA：関節リウマチ患者，Ps：乾癬患者。
Wk 8，Wk 12，Wk 16 及び Wk 24 はそれぞれ投与 8 週，投与 12 週，投与 16 週及び投与 24 週を示す。
相互参照：M10-877 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-1）及び M10-880 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-2）。
クローン病患者（M02-433 試験），潰瘍性大腸炎患者（M06-827 試験），関節リウマチ患者（DE019 試験）及び乾癬患者（M02-528 試験及び M03-656 試験）の成績はそれぞれの効能・効果申請時に提出済み。

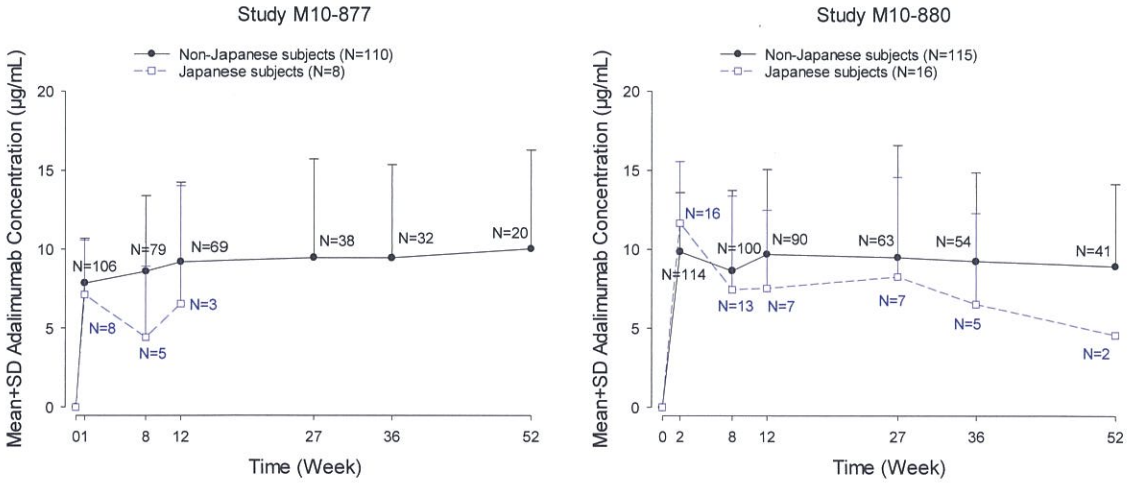
図 2.7.2-3 に示すように，全般的に見ると，ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブの曝露は，既承認の適応症（クローン病，潰瘍性大腸炎，関節リウマチ及び乾癬）における曝露と一致していた。

日本人と外国人での血清中アダリムマブ濃度の比較

いずれの第 III 相臨床試験でも，日本人被験者を対象とした日本人サブ試験を実施した。M10-877 試験及び M10-880 試験での日本人と外国人での血清中アダリムマブ濃度の比較を図 2.7.2-4 に，両試験を合わせて比較した結果を表 2.7.2-5 及び図 2.7.2-5 に示す。アダリムマブを 40 mg 隔週投与したときの血清中アダリムマブ濃度の平均値は，投与 8 週以降，日本人被験者の方が外国人被験者よりわずかに低い傾向が認められた。しかしながら，両集団の血清中アダリムマブ

濃度には顕著な重なりが認められ，また，2.7.2.3.2 項で示すように，ポピュレーション薬物動態解析においても日本人は薬物動態パラメータに対する有意な共変量としては同定されなかった。全般的に見ると，他の適応症と同様に，ぶどう膜炎患者における日本人と外国人の血清中アダリムマブ濃度は類似していた。

図 2.7.2-4. 日本人及び外国人での血清中アダリムマブ濃度推移（平均値及び標準偏差，M10-877 試験及び M10-880 試験）



注：標準偏差の横の数値は各時点での被験者数を示す。
相互参照：M10-877 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-1）及び M10-880 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-2）。

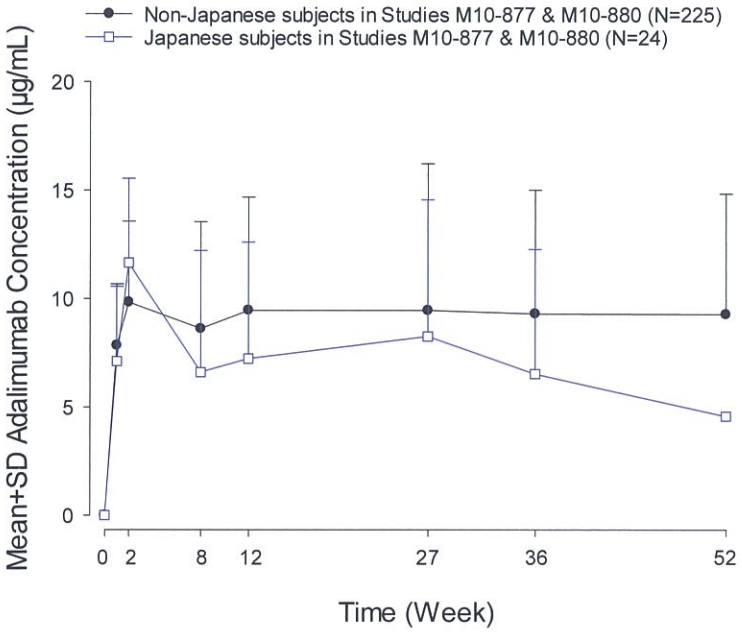
表 2.7.2-5. 日本人及び外国人ぶどう膜炎患者での血清中アダリムマブ濃度の比較（μg/mL，M10-877 試験及び M10-880 試験）

対象集団	平均値± 標準偏差 (範囲), N 週							
	0	1	2	8	12	27	36	52
外国人：メイン試験 (M10-877 試験及び M10-880 試験) (N＝225)	0 ± 0 (0 – 0), 224	7.85 ± 2.84 (2.49 – 18.4), 106	9.85± 3.74 (0.311 – 21.0), 114	8.62 ± 4.94 (0 – 25.0), 179	9.48 ± 5.23 (0 – 23.9), 159	9.47 ± 6.76 (0 – 46.8), 101	9.32 ± 5.69 (0 – 28.8), 86	9.29 ± 5.56 (0 – 27.1), 61
日本人：サブ試験 (M10-877 試験及び M10-880 試験) (N＝24)	0 ± 0 (0 – 0), 24	7.12 ± 3.45 (1.47 – 10.8), 8	11.7 ± 3.90 (0.859 – 17.7), 16	6.61 ± 5.62 (0 – 19.0), 18	7.24 ± 5.38 (0 – 16.2), 10	8.26 ± 6.32 (0 – 14.9), 7	6.53 ± 5.76 (0 – 13.1), 5	0, 9.15, 2

注：投与 1 週は M10-877 試験の成績，投与 2 週は M10-880 試験の成績。

相互参照：M10-877 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-1）及び M10-880 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-2）。

図 2.7.2-5. 日本人及び外国人ぶどう膜炎患者での血清中アダリムマブ濃度推移（平均値及び標準偏差，M10-877 試験及び M10-880 試験）



注：各時点での被験者数を表 2.7.2-5 に示す。

2.7.2.3.2 ポピュレーション薬物動態解析及び曝露-応答解析

ポピュレーション薬物動態解析

M10-877 試験及び M10-880 試験から得られたデータを併合し，NONMEM ソフトウェアを用いてポピュレーション薬物動態解析を実施した（5.3.3.5-1）。

最終モデルとして，見かけのクリアランス（以下「CL/F」）及び見かけの分布容積（以下「V_2/F」）に個体間変動を考慮した，一次の吸収及び消失過程を持つ 1 コンパートメントモデルと残差誤差モデルを結合させたモデルを得た。非感染性ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブ CL/F 及び V_2/F の平均値はそれぞれ 16.0 mL/hr（0.384 L/day）及び 7.95 L と推定された（表 2.7.2-6）。AAA，メトトレキサート（以下「MTX」）とミコフェノール酸モフェチル（以下「MYC」）使用の有無及び体重がアダリムマブ CL/F の有意な共変量として同定された。体重を 4 分位に層別したとき，最も軽い体重（38–65 kg）の被験者のアダリムマブ CL/F は最も重い体重（87–174 kg）の被験者と比較して，約 58%の増加が認められた。AAA 陽性被験者におけるアダリムマブ CL/F は AAA 陰性被験者と比較して約 3 倍高かった。一方，MTX 又は MYC 併用時でのアダリムマブ CL/F は 38.4%減少した。ベースラインの体重は V_2/F の有意な共変量でもあった。

表 2.7.2-6. ポピュレーション薬物動態パラメータの推定値（最終モデル，M10-877 試験及び M10-880 試験）

パラメータ	母集団推定値 (SEE)	%RSE	95% CI
CL/F (L/day)	0.384 (0.015)	3.91	0.355 – 0.413
V_2/F (L)	7.95 (0.319)	4.01	7.33 – 8.58
ka (1/day)	0.333 (0.051)	15.3	0.233 – 0.433
AAA on CL/F	2.96 (0.498)	16.8	1.98 – 3.94
MTX_B on CL/F	0.616 (0.060)	9.71	0.499 – 0.733
MYC_B on CL/F	0.616 (0.064)	10.3	0.491 – 0.741
WTKG on CL/F	0.527 (0.143)	27.1	0.247 – 0.807
WTKG on V_2/F	0.831 (0.127)	15.3	0.582 – 1.08
Inter-Individual Variability on CL/F (%CV)	0.207 (45.5)	NA	NA
Inter-Individual Variability on V_2/F (%CV)	0.036 (18.8)	NA	NA
Residual Error Term – Proportional	0.015 (0.005)	NA	NA
Residual Error Term – Additive	5.37 (0.442)	NA	NA

NA = 該当せず
SEE = 推定値の標準誤差
%RSE = SEE を母集団推定値で除した後 100 倍することによって求めた。
95% CI = 95% 信頼区間 = 母集団推定値 ± 1.96×SEE として算出。
%CV = イータ（η）の平方根を 100 倍することによって求めた。
Ka = 吸収速度定数
MTX_B = ベースラインでの MTX 併用
MYC_B = ベースラインでの MYC 併用
WTKG = ベースラインでの体重
相互参照：薬物動態・薬力学解析報告書（5.3.3.5-1）

曝露-応答解析

アダリムマブの有効性について曝露-応答関係を探索的に検討するため，M10-877 試験及び M10-880 試験の有効性主要評価項目である再燃までの期間を指標に，time-to-event（イベント発生までの時間）モデルによる解析を実施した（5.3.3.5-1）。M10-877 試験及び M10-880 試験における薬物動態-薬力学モデルは，対象患者集団が異なっているため（M10-877 試験：活動性の非感染性ぶどう膜炎成人患者，M10-880 試験：非活動性の非感染性ぶどう膜炎成人患者），それぞれ別々に構築した。いずれの試験でも，最初に，プラセボ群における再燃までの期間を適切に記述できるモデルを構築した。続いて，プラセボモデルで得られたパラメータを固定し，アダリムマブ濃度を再燃までの期間の予測因子とした濃度-効果モデルを構築した。

両試験のプラセボ群における再燃までの期間は定数ハザード関数モデルで良好に記述された。プラセボでのハザード比に関しては，有意な共変量として同定された疾患重症度の因子は両試

験で異なっていた。M10-877 試験のプラセボでのハザード比に関しては，ベースラインでの視力（右目もしくは左目の最高矯正視力［best corrected visual acuity : BCVA］の最大値を logMAR < 0.3 又は logMAR ≥ 0.3［logarithm of minimum angle of resolution : logMAR］でカテゴリー化）が有意な共変量として同定された。logMAR ≥ 0.3 であった被験者は再燃となる確率が高かった。M10-880 試験のプラセボでのハザード比に関しては，過去 12 ヵ月間の再燃回数，ぶどう膜炎の型及び日本人が有意な共変量として同定された。過去 12 ヵ月間の再燃回数が多いほど再燃となりやすかった。また，後部ぶどう膜炎患者の方が中間部及び汎ぶどう膜炎患者より再燃となりにくかった。日本人被験者は，プラセボ群においては，外国人と比較して再燃となりやすかった。

濃度-効果モデルを用いた解析の結果，アダリムマブ濃度が高い被験者ほど再燃になりにくいことが示された。M10-877 試験及び M10-880 試験での最終モデルにおけるパラメータの推定値をそれぞれ表 2.7.2-7 及び表 2.7.2-8 に示す。

表 2.7.2-7. time-to-event モデルでのパラメータの推定値（M10-877 試験）

パラメータ	母集団推定値 (SEE)	%RSE	95% CI
$Bhaz_2$	0.004[a] (0.001)	16.0	0.003 – 0.005
LMBCAT on $Bhaz_2$	2.260[a] (0.481)	21.3	1.299 – 3.223
Ln [IC_{50} (μg/mL)]	2.277 (0.288)	12.7	1.700 – 2.854

IC_{50} = 9.7 μg/mL

a. プラセボモデルで得られたパラメータを固定し，アダリムマブ濃度の影響を評価した。

Bhaz2 = Basal hazard rate

LMBCAT =右目もしくは左目の最高矯正視力（BCVA）の最大値が logMAR < 0.3 又は logMAR ≥ 0.3

logMAR = Logarithm of the minimum angle of resolution

SEE = 推定値の標準誤差

%RSE = SEE を母集団推定値で除した後 100 倍することによって求めた。

95% CI = 95% 信頼区間 =母集団推定値 ± 1.96×SEE として算出。

相互参照：薬物動態・薬力学解析報告書（5.3.3.5-1）

表 2.7.2-8. time-to-event モデルでのパラメータの推定値（M10-880 試験）

パラメータ	母集団推定値 (SEE)	%RSE	95% CI
$Bhaz_2$	0.004[a] (0.001)	14.4	0.003 – 0.005
UTYPE = posterior on $Bhaz_2$	0.389[a] (0.121)	31.2	0.147 – 0.632
JAP on $Bhaz_2$	3.240[a] (0.982)	30.3	1.277 – 5.207
FLARE_12 on $Bhaz_2$	0.917[a] (0.225)	24.5	0.468 – 1.366
Ln [IC_{50} (μg/mL)]	1.858 (0.260)	14.0	1.338 – 2.378

IC_{50} = 6.4 μg/mL
a. プラセボモデルで得られたパラメータを固定し，アダリムマブ濃度の影響を評価した。
Bhaz2 = Basal hazard rate
UTYPE = Posterior: ぶどう膜炎の型が後部ぶどう膜炎の患者。
JAP = 日本人被験者
FLARE_12 = 過去 12 ヵ月間の再燃回数
SEE = 推定値の標準誤差
%RSE = %RSE は SEE を母集団推定値で除した後 100 倍することによって求めた。
95% CI = 95% 信頼区間 Confidence Interval =母集団推定値 ± 1.96×SEE として算出。
相互参照：薬物動態・薬力学解析報告書（5.3.3.5-1）

再燃が半分になる血清中アダリムマブ濃度（IC_{50}）はぶどう膜炎患者での定常状態濃度範囲にあり，M10-877 試験及び M10-880 試験でそれぞれ 9.7 μg/mL 及び 6.4 μg/mL と推定された。これらの結果は提案している非感染性ぶどう膜炎患者での推奨用量（投与 0 週に 80 mg 負荷投与し，引き続き投与 1 週から 40 mg 隔週投与）を支持するものであった。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブの免疫原性に関しては，M10-877 試験及び M10-880 試験において，2 抗原サンドイッチ酵素免疫測定法（ELISA）を用いて評価した。血清検体は，AAA 濃度が 20 ng/mL 超（確認試験で確認）で，その検体がアダリムマブ最終投与後 30 日以内に採取された場合に，AAA 陽性検体と取り扱うこととした。

第 III 相臨床試験である M10-877 試験及び M10-880 試験において，アダリムマブ 40 mg 隔週投与後に AAA 陽性と判定された被験者の割合は，全体で 4.8%（12/249 名），日本人では 12.5%（3/24 名）であった（表 2.7.2-9）。

表 2.7.2-9. AAA 陽性率（M10-877 試験及び M10-880 試験）

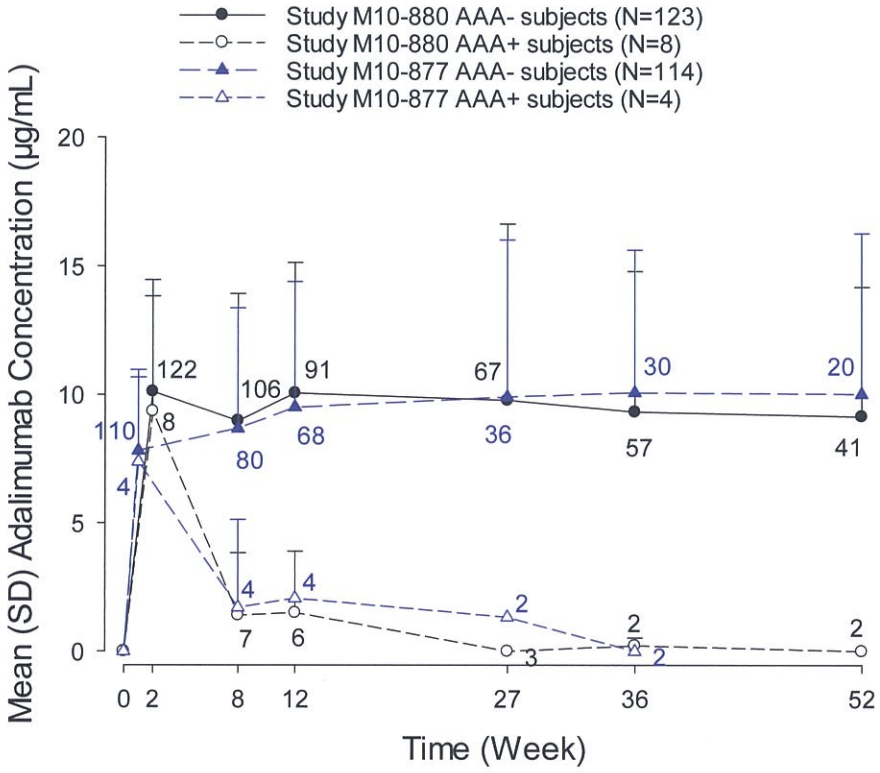
対象集団	M10-877 試験	M10-880 試験	合計
外国人（メイン試験）	2.7 % (3/110)	5.2% (6/115)	4.0% (9/225)
日本人（サブ試験）	12.5% (1/8)	12.5% (2/16)	12.5% (3/24)
全被験者（日本人及び外国人：併合解析）	3.4% (4/118)	6.1% (8/131)	4.8% (12/249)

相互参照：M10-877 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-1）及び M10-880 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-2）。

アダリムマブ濃度に及ぼす免疫原性の影響

M10-877 試験及び M10-880 試験における，AAA 陽性及び陰性被験者の血清中アダリムマブ濃度を図 2.7.2-6 に示す。本図では全ての被験者（日本人及び外国人）の結果を示す。全般的に見ると，血清中アダリムマブ濃度の平均値は，AAA 陽性被験者の方が AAA 陰性被験者よりも低く，投与 8 週以降，治験期間をとおして低値で推移した。この結果は，ポピュレーション薬物動態解析で AAA 陽性被験者におけるアダリムマブ CL/F が約 3 倍高かったこと（2.7.2.3.2 項）と一致していた。

図 2.7.2-6. AAA 陽性及び陰性被験者における血清中アダリムマブ濃度推移（平均値及び標準偏差，M10-877 試験及び M10-880 試験）



注：標準偏差の横の数値は各時点での被験者数を示す。
AAA+：AAA 陽性被験者，AAA-：AAA 陰性被験者
相互参照：M10-877 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-1）及び M10-880 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-2）。

有効性に及ぼす免疫原性の影響

有効性の主要評価項目は，M10-877 試験では投与 6 週時及びそれ以降の来院時に，M10-880 試験では投与 2 週時及びそれ以降の来院時に評価した再燃までの期間であった（表 2.7.2-1）。

M10-877 試験における再燃までの期間の中央値（範囲）は，AAA 陰性被験者で 15（6–52）週間であった。AAA 陽性被験者の 4 名はいずれも再燃と判定され，再燃までの期間の中央値（範囲）は 32（16–48）週間であった。M10-880 試験における再燃までの期間の中央値（範囲）は，AAA 陰性被験者で 16（4–60）週間であった。AAA 陽性被験者の 8 名中 6 名が再燃と判定され，再燃までの期間の中央値（範囲）は 16（10–31）週間であった。

AAA 陽性被験者と AAA 陰性被験者の再燃までの期間は，ほぼ類似しているようであった。しかしながら，AAA 陽性被験者が少なく，アダリムマブの有効性に及ぼす免疫原性の影響について明確な結論を得ることはできなかった。

安全性に及ぼす免疫原性の影響

第 III 相臨床試験（M10-877 試験及び M10-880 試験）で報告された有害事象の概要（被験者数及び発現頻度）を AAA 陽性及び陰性被験者で層別して表 2.7.2-10 に示す。

本試験において，新しい安全性リスクは同定されなかった。全被験者を対象とした安全性解析では，AAA 陽性被験者と AAA 陰性被験者の有害事象の発現率は同程度であった。それぞれの試験で各 1 件の死亡（いずれも AAA 陰性被験者）が報告されたが，いずれの死亡も治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係が「関連なし」と判断された。M10-877 試験及び M10-880 試験の AAA 陽性被験者は少なく（それぞれ N＝4 及び N＝8），免疫原性の安全性への影響について明確な結論を得ることはできなかったが，免疫原性がぶどう膜炎患者におけるアダリムマブの安全性に重大な影響を及ぼすことを示唆する所見は認められなかった。他の既承認適応症でも同様のデータが得られており，今回の結果と一致していた。

表 2.7.2-10. 有害事象の概要（被験者数及び発現頻度）：AAA 陽性及び陰性被験者で層別（M10-877 試験及び M10-880 試験）

	M10-877 試験		M10-880 試験	
	AAA–	AAA+	AAA–	AAA+
	(N = 115) n (%)	(N = 4) n (%)	(N = 123) n (%)	(N = 8) n (%)
有害事象	97 (84.3)	4 (100)	111 (90.2)	6 (75.0)
重篤な有害事象	15 (13.0)	1 (25.0)	8 (6.5)	0
中止に至った有害事象	11 (9.6)	0	11 (8.9)	0
高度の有害事象	14 (12.2)	0	12 (9.8)	0
治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象[a]	44 (38.3)	2 (50.0)	64 (52.0)	3 (37.5)
プレドニゾンとの因果関係が「関連あり」の有害事象[a]	0	0	53 (43.1)	1 (12.5)
治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象[a]	6 (5.2)	0	3 (2.4)	0
プレドニゾンとの因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象[a]	2 (1.7)	0	1 (0.8)	0
感染症	49 (42.6)	3 (75.0)	65 (52.8)	5 (62.5)
重篤な感染症	4 (3.5)	1 (25.0)	2 (1.6)	0
口腔カンジダ症	1 (0.9)	0	1 (0.8)	0
結核（活動性又は潜在性）	2 (1.7)	0	3 (2.4)	0
悪性腫瘍	2 (1.7)	0	2 (1.6)	0
悪性腫瘍（リンパ腫，肝脾 T 細胞リンパ腫，白血病，非メラノーマの皮膚癌，メラノーマ以外）	2 (1.7)	0	1 (0.8)	0
非メラノーマの皮膚癌（NMSC）	0	0	1 (0.8)	0
アレルギー反応（血管浮腫，アナフラキシーを含む）	10 (8.7)	0	5 (4.1)	0
ループス様反応，全身エリテマトーデス	1 (0.9)	0	0	0
血管炎	0	0	1 (0.8)	0
サルコイドーシス	1 (0.9)	0	5 (4.1)	0
脱髄疾患	1 (0.9)	0	0	0
血液学的障害（汎血球減少症を含む）	2 (1.7)	0	2 (1.6)	0
肝不全，肝関連の有害事象	0	0	2 (1.6)	0
注射部位反応関連の有害事象	7 (6.1)	0	22 (17.9)	2 (25.0)
死亡に至った有害事象	1 (0.9)	0	1 (0.8)	0

a. 治験責任医師の因果関係判定。

注：AAA+：AAA 陽性被験者，AAA-：AAA 陰性被験者

相互参照：M10-877 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-1）及び M10-880 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-2）。

2.7.2.5 付録

該当資料無し。

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.....8
2.7.3.1.1 背景.....8
2.7.3.1.2 有効性の評価項目.....15
2.7.3.1.2.1 第 III 相プラセボ対照試験.....15
2.7.3.1.2.2 第 III 相非盲検継続投与試験.....18
2.7.3.1.3 解析対象集団.....19
2.7.3.1.3.1 第 III 相プラセボ対照試験.....19
2.7.3.1.3.2 第 III 相非盲検継続投与試験.....21
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....21
2.7.3.2.1 M10-877 試験（活動性ぶどう膜炎患者）.....25
2.7.3.2.2 M10-880 試験（非活動性ぶどう膜炎患者）.....32
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....37
2.7.3.3.1 試験対象集団.....37
2.7.3.3.1.1 試験対象集団：メイン試験.....37
2.7.3.3.1.1.1 ベースラインの疾患特性：メイン試験.....40
2.7.3.3.1.1.2 病歴：メイン試験.....40
2.7.3.3.1.1.3 治療薬：メイン試験.....40
2.7.3.3.1.1.4 治験薬への曝露及び治療遵守状況：メイン試験.....41
2.7.3.3.1.2 試験対象集団：併合解析集団.....42
2.7.3.3.1.3 試験対象集団：日本人サブ試験.....43
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....45
2.7.3.3.2.1 全有効性試験の結果の比較検討：メイン試験.....45
2.7.3.3.2.1.1 主要評価項目：メイン試験.....45
2.7.3.3.2.1.2 主要評価項目の構成項目：メイン試験.....50
2.7.3.3.2.1.3 順位付け副次評価項目：メイン試験.....55
2.7.3.3.2.1.4 その他の有効性の評価項目：メイン試験.....60
2.7.3.3.2.2 全有効性試験の結果の比較検討：併合解析集団.....62
2.7.3.3.2.3 全有効性試験の結果の比較検討：日本人サブ試験.....65
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....73
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....76
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性.....77

2.7.3.6 付録 83
2.7.3.6.1 付録 A：M10-877 試験及び M10-880 試験の結果（メイン試験，併合解析集団及び日本人サブ試験） 83
2.7.3.6.2 付録 B：M10-877 試験及び M10-880 試験の併合解析集団（メイン試験 + 日本人サブ試験）での部分集団解析 141
2.7.3.6.2.1 M10-877 試験の併合解析集団での部分集団解析 141
2.7.3.6.2.2 M10-880 試験の併合解析集団での部分集団解析 1415
2.7.3.6.3 付録 C：医薬品[redacted]相談の照会事項回答 2413
2.7.3.6.3.1 照会事項回答（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付） 2413
2.7.3.6.3.2 M10-877 試験及び M10-880 試験の被験者一覧 2420
2.7.3.6.3.3 投与 6 週時又は投与 2 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験及び M10-880 試験，照会事項回答の追加解析） 2473

表一覧

表 2.7.3-1. M10-877 試験及び M10-880 試験の再燃の基準 16
表 2.7.3-2. M10-877 試験及び M10-880 試験の順位付け副次評価項目 17
表 2.7.3-3. 第 III 相二重盲検プラセボ対照試験の解析対象集団 21
表 2.7.3-4. 臨床的有効性及び安全性試験の要約（評価資料） 22
表 2.7.3-5. 投与 6 週時以降の再燃までの期間（M10-877 試験） 26
表 2.7.3-6. 投与 2 週時以降の再燃までの期間（M10-880 試験） 33
表 2.7.3-7. 被験者の内訳（M10-877 試験及び M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団） 39
表 2.7.3-8. 投与 6 週時以降の再燃までの期間（M10-877 試験，ITT 集団） 47
表 2.7.3-9. 投与 2 週時以降の再燃までの期間（M10-880 試験，ITT 集団） 48
表 2.7.3-10. 投与 6 週時以降の再燃基準に該当した数（M10-877 試験，ITT 集団） 49
表 2.7.3-11. 投与 2 週時以降の再燃基準に該当した数（M10-880 試験，ITT 集団） 50
表 2.7.3-12. 主要評価項目（再燃までの期間）の構成項目（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団） 51
表 2.7.3-13. 主要評価項目（再燃までの期間）の構成項目（M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団） 55
表 2.7.3-14. 有効性の順位付け副次評価項目（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団） 57
表 2.7.3-15. 有効性の順位付け副次評価項目（M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団） 59

表 2.7.3-16. ぶどう膜炎の種類別の投与 6 週時以降の再燃までの期間（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団）.....67
表 2.7.3-17. 投与 6 週時以降の再燃までの期間（M10-877 試験，メイン試験及び日本人サブ試験，ITT 集団 / 汎ぶどう膜炎の部分集団）.....68
表 2.7.3-18. スミルノフ・グラブス棄却値検定（M10-877 試験）.....69
表 2.7.3-19. 投与 6 週時以降の再燃までの期間（M10-877 試験，被験者番号 1400702 を除外した集団）.....70
表 2.7.3-20. 投与 2 週時以降の再燃までの期間（M10-880 試験）.....71
表 2.7.3-21. 被験者の病歴（M10-877 試験，日本人サブ試験，ITT 集団）.....75
表 2.7.3-22. 被験者の病歴（M10-880 試験，日本人サブ試験，ITT 集団）.....75
表 2.7.3-23. 被験者の内訳（M10-877 試験及び M10-880 試験，ITT 集団）.....84
表 2.7.3-24. 人口統計学的特性（M10-877 試験及び M10-880 試験，ITT 集団）.....86
表 2.7.3-25. ベースラインの疾患特性（M10-877 試験及び M10-880 試験，ITT 集団）.....89
表 2.7.3-26. ぶどう膜炎の診断及び病歴（M10-877 試験及び M10-880 試験，ITT 集団）.....93
表 2.7.3-27. 投与 6 週時以降の再燃基準に該当した数（M10-877 試験）.....97
表 2.7.3-28. 投与 6 週時以降の再燃の理由（M10-877 試験）.....98
表 2.7.3-29. 主要評価項目（再燃までの期間）の炎症関連項目（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団）.....99
表 2.7.3-30. 主要評価項目（再燃までの期間）の炎症関連項目（M10-877 試験，併合解析集団，ITT 集団）.....101
表 2.7.3-31. 主要評価項目（再燃までの期間）の炎症関連項目（M10-877 試験，日本人サブ試験，ITT 集団）.....103
表 2.7.3-32. 投与 2 週時以降の再燃基準に該当した数（M10-880 試験）.....105
表 2.7.3-33. 投与 2 週時以降の再燃の理由（M10-880 試験）.....106
表 2.7.3-34. 主要評価項目（再燃までの期間）の炎症関連項目（M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団）.....107
表 2.7.3-35. 主要評価項目（再燃までの期間）の炎症関連項目（M10-880 試験，併合解析集団，ITT 集団）.....108
表 2.7.3-36. 主要評価項目（再燃までの期間）の炎症関連項目（M10-880 試験，日本人サブ試験，ITT 集団）.....109
表 2.7.3-37. 有効性の順位付け副次評価項目の要約（M10-877 試験）.....110
表 2.7.3-38. 有効性の順位付け副次評価項目の要約（M10-880 試験）.....114
表 2.7.3-39. ベースラインから治験終了 / 中止時までの前房内細胞及び硝子体混濁のグレードの AUC（M10-877 試験，ITT 集団，OC）.....118

表 2.7.3-40. 寛解を達成した被験者及びステロイド休薬後に寛解を達成した被験者数（M10-877 試験，ITT 集団，NRI） 119
表 2.7.3-41. 炎症が認められなかった被験者及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者数（M10-877 試験，ITT 集団，NRI） 121
表 2.7.3-42. ベースラインから治験終了 / 中止時までの前房内細胞及び硝子体混濁のグレードの AUC（M10-880 試験，ITT 集団，OC） 123
表 2.7.3-43. 寛解を達成した被験者及びステロイド休薬後に寛解を達成した被験者数（M10-880 試験，ITT 集団，NRI） 124
表 2.7.3-44. 炎症が認められなかった被験者及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者数（M10-880 試験，ITT 集団，NRI） 126
表 2.7.3-45. ベースラインから治験終了 / 中止時までの logMAR 最高矯正視力の AUC の平均値（M10-877 試験，ITT 集団，OC） 128
表 2.7.3-46. ベースラインから治験終了 / 中止時までの logMAR 最高矯正視力の AUC の平均値（M10-880 試験，ITT 集団，OC） 129
表 2.7.3-47. 点眼ステロイド投与への曝露状況（M10-877 試験及び M10-880 試験，安全性解析対象集団） 130
表 2.7.3-48. 治験薬への曝露状況（M10-877 試験及び M10-880 試験，安全性解析対象集団） 132
表 2.7.3-49. 先行試験別及び投与群別の被験者の内訳（M11-327 試験） 134
表 2.7.3-50. 被験者の最終状況及び全中止理由（M11-327 試験） 135
表 2.7.3-51. アダリムマブの投与期間（M11-327 試験，安全性解析対象集団） 136
表 2.7.3-52. ぶどう膜炎の診断，病歴及びベースラインの疾患特性（M10-877 試験，ITT 集団） 2416
表 2.7.3-53. 治療不成功までの期間：6 週以降（M10-877 試験，日本人サブ試験，ITT 集団） 2418
表 2.7.3-54. 治療不成功までの期間：6 週以降（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団及び汎ぶどう膜炎の部分集団） 2418

図一覧

図 2.7.3-1. 試験デザインの概要（M10-877 試験） 13
図 2.7.3-2. 試験デザインの概要（M10-880 試験） 14
図 2.7.3-3. 投与 6 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団） 47
図 2.7.3-4. 投与 2 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団） 49
図 2.7.3-5. 活動性の炎症性病変で判定した再燃までの期間（主要評価項目）のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団） 52

図 2.7.3-6. 前房内細胞のグレードで判定した再燃までの期間（主要評価項目）のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団）.....53
図 2.7.3-7. 硝子体混濁のグレードで判定した再燃までの期間（主要評価項目）のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団）.....53
図 2.7.3-8. logMAR 最高矯正視力で判定した再燃までの期間（主要評価項目）のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団，事後解析）.....54
図 2.7.3-9. 投与 6 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験，メイン試験及び日本人サブ試験，汎ぶどう膜炎被験者）.....68
図 2.7.3-10. 再燃までの期間の箱ひげ図（M10-877 試験，汎ぶどう膜炎被験者）.....69
図 2.7.3-11. 各時点でぶどう膜炎関連に対して投与したステロイド（全身投与）の投与量（mg）（M11-327 試験，ITT 集団，OC）.....137
図 2.7.3-12. 投与 0 週時と比較して新たに活動性の炎症性病変（両眼）が認められなかった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での非活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団，OC）.....137
図 2.7.3-13. 投与 8 週時と比較して新たに活動性の炎症性病変（両眼）が認められなかった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団，OC）.....138
図 2.7.3-14. 前房内細胞のグレードが 0.5+以下（両眼）であった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での非活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団，OC）.....138
図 2.7.3-15. 前房内細胞のグレードが 0.5+以下（両眼）であった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団，OC）.....139
図 2.7.3-16. 硝子体混濁のグレードが 0.5+以下（両眼）であった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での非活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団，OC）.....139
図 2.7.3-17. 硝子体混濁のグレードが 0.5+以下（両眼）であった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団，OC）.....140
図 2.7.3-18. 治療不成功までの期間のカプランマイヤー曲線（6 週以降）（汎ぶどう膜炎の非日本人と日本人（M10-877 試験，外れ値の症例番号 1400702 を除く）.....2414

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)
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve	時間曲線下面積
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence Interval	信頼区間
CRT	Central Retinal Thickness	網膜中心厚
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
EAU	Experimental Autoimmune Uveoretinitis	実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎
EIU	Endotoxin-Induced Uveitis	エンドトキシン誘発ぶどう膜炎
EU	European Union	欧州連合
EQ-5D	EuroQol-5D Questionnaire	EuroQol-5D 健康アンケート (QOL 測定尺度)
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study	米国で糖尿病網膜症の評価に一般的に使用される視力検査
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	病院における不安と抑うつに関する質問票
HRU	Health Resource Utilization Questionnaire	医療機関の利用状況の調査
IC_{50}	Concentration at 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
ITT	Intent to Treat	－
logMAR	logarithm of Minimum Angle of Resolution	－
mITT	Modified Intent to Treat	－
NA	Not Applicable	該当なし
NC	Not Calculated	算出していない
NE	Not Estimable	推定不能
NE	No Events Occurred	イベントは発生しなかった
NEI	National Eye Institute	米国国立眼病研究所
NRI	Non-Responder Imputation	欠測値を非反応例として取扱う手法
OC	Observed Case	欠測値の補完を行わない集計
OCT	Optical Coherence Tomography	光干渉断層計
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PRO	Patient-Reported Outcomes	患者報告アウトカム

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)
SAWP	Scientific Advice Working Party	科学的助言ワーキンググループ
SD	Standard Deviation	標準偏差
SF-36	SF-36 Health Status Survey	SF-36 健康調査 (QOL 測定尺度)
SUN	Standardization of Uveitis Nomenclature	国際ぶどう膜炎研究会 ぶどう膜炎の標準化委員会
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
VAS	Visual Analogue Scale	視覚アナログ尺度
VKH	Vogt-Koyanagi-Harada Disease	フォークト・小柳・原田病
VFQ-25	Visual Functioning Questionnaire	視力についてのアンケート (QOL 測定尺度)
WPAI-SHP	Work Productivity and Activity Impairment, Questionnaire: Specific Health Problem Questionnaire	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票 (QOL 測定尺度)

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

疾患の概要

ぶどう膜炎とは，虹彩，毛様体及び脈絡膜からなる眼球血管膜の炎症である（Gery 2009）。更に，網膜内の炎症もぶどう膜炎に含めることがある。国際ぶどう膜炎研究会ぶどう膜炎の標準化委員会（以下「SUN」）によると，ぶどう膜炎は主要な炎症部位によって，前部，中間部，後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎（3 つの部位すべてでの炎症）に分類される（Jabs 2005）。また，炎症部位によって予後や治療方針が異なり，例えば，後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎では，視力障害及び失明の可能性が高いことが知られている（Rothova 1996，Callanan 2008）。

ぶどう膜炎は，炎症の原因によって感染性と非感染性に分類される（Gery 2009）。更に，非感染性のぶどう膜炎は，バードショット網脈絡膜症のような孤発性の眼症候群と，サルコイドーシス，フォークト・小柳・原田病（以下「VKH」），ベーチェット病，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，関節症性乾癬など眼外又は全身性の炎症を伴うものに分類される。非感染性のぶどう膜炎のうち，特定の診断を示唆する特徴的な病型や全身性の病変がみられない場合があり，これらは特発性ぶどう膜炎として扱われる。

世界の様々な地域で行われた疫学的調査をまとめた Wakefield 及び Chang による報告では，ぶどう膜炎（感染性又は非感染性）の 1 年あたりの発症率は 10 万人あたり 17 人から 52 人，有病率は 10 万人あたり 38 人から 714 人と報告されている（Wakefield 2005）。この報告に含まれる複数の発表論文によると，欧州では最大でぶどう膜炎全体の 26%が中間部ぶどう膜炎，後部ぶどう膜炎又は汎ぶどう膜炎であり，数値は地理的地域によって異なる（Wakefield 2005，Miserocchi 2013）。米国 OptumHealth の 2013 年の Reporting and Insights Claims Database に基づく社内解析によると，ぶどう膜炎患者の 91%が非感染性と診断された（OptumHealth, Reporting and Insights Claims Database 2013）。発展途上国では感染性ぶどう膜炎の方が多く，ぶどう膜炎全体の 30%–50%を占めている（Miserocchi 2013）。国内の疫学調査の結果では，サルコイドーシス又は VKH によるぶどう膜炎の有病率がベーチェット病関連の有病率と同程度に高かった（Goto 2007）が，多くの患者では原発性 / 基礎疾患を特定できなかった。

米国及び西洋諸国における予防可能な失明の約 10%–20%は，非感染性ぶどう膜炎及びその合併症によるものである（Rothova 1996，Miserocchi 2013，Nguyen 2011）。オランダで実施されたレトロスペクティブな調査では，ぶどう膜炎の炎症部位はいずれも視力障害や失明に至る可能性のあることが示されており，汎ぶどう膜炎及び後部ぶどう膜炎で，その危険性が最も高かった（Rothova 1996）。ぶどう膜炎患者において，嚢胞様黄斑浮腫は視力障害（41%）と失明（29%）の主要な原因であることが明らかにされている（Rothova 1996）。そのため，すべてのぶどう膜炎患者，特に永続的障害に至る危険性が高い後部及び汎ぶどう膜炎患者に適した治療薬の開発が必要である。

現在の治療法

非感染性のぶどう膜炎の治療では，その有効性から副腎皮質ステロイド（以下「ステロイド」）が中心的な役割を果たしている。ステロイドには，点眼剤，経口剤，埋め込み製剤及び注射剤がある。しかし，長期ステロイド療法による眼部及び全身性の副作用のため，ぶどう膜炎の治療では使用が制限される（Jabs 2000，Cervantes-Castaneda 2007，Becker 2005）。ぶどう膜炎の病型及び重症度はステロイドの投与経路に影響し，疾患活動性のコントロールに免疫抑制剤が必要となる場合もある（Jabs 2000，Smith 2002）。前部ぶどう膜炎は，多くの場合はステロイドの点眼剤で十分なコントロールが可能である。一方，後眼部（硝子体，網膜及び脈絡膜）に炎症が伴う場合は経口剤又は注射剤のステロイドが使用される。後眼部の病変を伴うベーチェット病などの特定の疾患は，発症時点から免疫抑制剤による薬物療法の対象とされている（Jabs 2000）。

一般的に使用される免疫抑制剤は，シクロスポリン，ミコフェノール酸モフェチル，アザチオプリン，メトトレキサート及びタクロリムスである（Jabs 2000，Cervantes-Castaneda 2007，Becker 2005）。公表されている専門委員会の勧告では，次のような眼性炎症疾患の管理に免疫抑制剤の使用を検討すべきとされている：1）高用量のプレドニゾンを投与したにもかかわらず病状が悪化する，2）高用量のプレドニゾンを 2–4 週間投与したにもかかわらず効果がみられない，3）高用量のプレドニゾンを 4 週間投与したにもかかわらず十分なコントロールができない，4）疾患活動性を長期間抑制するために，プレドニゾン換算で 10 mg/日より高用量のステロイドを必要とする，5）直ちに高用量ステロイドと免疫抑制剤の併用療法を必要とする，6）ステロイドの副作用が発現している，又は 7）ステロイドの全身投与が必要であるが，ステロイドによる合併症を引き起こす可能性が高い（Jabs 2000）。

ぶどう膜炎に対する治療として広く承認されている唯一の薬剤はステロイドであり，全身投与又は硝子体内注射で使用されている。また，最近ではステロイド埋め込み製剤が承認されている。例えば，Retisert®（フルオシノロンアセトニドの硝子体内埋め込み製剤）は約 30 ヵ月にわたって有効濃度の薬物を放出するように設計された薬剤である（Retisert 添付文書 2012）。Retisert は，後眼部を侵す非感染性の慢性ぶどう膜炎に対して米国で承認されており，欧州連合（以下「EU」）及び国内では承認されていないが，EU では別の埋め込み製剤である Ozurdex（デキサメタゾン添付文書 2014）が承認されている。また，EU では一部の国で免疫抑制剤のシクロスポリンがぶどう膜炎に対して承認されている。シクロスポリンの適応は国によって異なり，中間部又は後部ぶどう膜炎又はベーチェット病の治療を含むが，その使用については，失明の危険性がある場合，従来の治療（ステロイド）で効果不十分な場合や容認できない副作用が発現する場合などに限定されている。

本邦では，ステロイド以外では免疫抑制剤であるシクロスポリンが非感染性ぶどう膜炎に対して承認されているが，腎障害及び高血圧等の重度の有害事象が報告されていることから，長期使用は制限される。また，レミケード®（インフリキシマブ）が，ベーチェット病に関連する難治性ぶどう膜炎に対して承認されており，既存治療で効果不十分な患者に使用することができるが，Infusion reaction の危険性があるため，救急医療又は院内での使用に制限される。

新たな治療法開発の必要性

ステロイドの長期投与が必要であり，長期投与による副作用の危険性にさらされている非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎患者では，効果的な代替療法への医療上のニーズは世界的に高い。ステロイドの副作用には，眼の局所性の副作用（眼圧上昇 / 緑内障，白内障）及び全身性の副作用（骨粗鬆症，高血圧，高脂血症，糖尿病，感染症）がある（Jabs 2000，Cervantes-Castaneda 2007，Becker 2005）。シクロスポリンやインフリキシマブが特定の条件下で承認されている例外的な数ヵ国を除けば，ステロイドが広く承認されている唯一の治療法である。

ステロイドの全身投与は有効であることが知られているが，重度の副作用を伴うことが多い用量で長期使用する場合には，ステロイドの使用を節約できる効果のある治療法の選択肢が医療上必要とされている。最近導入されたステロイドの眼内投与については，適切に管理された臨床試験が実施されている。しかし，ステロイドの眼内投与は眼内注射又は外科的処置が必要であり，炎症には有効であるが視力の改善効果はないとされている。また，埋め込み製剤の場合は眼の合併症（眼内炎，眼圧上昇及び網膜剥離）の危険性がある。更に，ステロイド使用時には，後嚢下白内障，眼圧上昇，緑内障のほか，細菌，真菌又はウイルス性の二次的な眼感染症の増加が懸念される（Retisert 添付文書 2012，Ozurdex 添付文書 2014，Jabs 2000，Cervantes Castaneda 2007，Becker 2005）。

ぶどう膜炎におけるアダリムマブ

実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎（以下「EAU」）の動物モデルを用いた研究により，中間部ぶどう膜炎及び他の後部眼内炎症性疾患の病態生理の理解が大きく進展した。様々な報告から，中間部ぶどう膜炎及び後部眼内炎症では 1 型 CD4 陽性ヘルパーT 細胞が介在していることが示唆されている（Caspi 1997，Murphy 2004，Deschenes 1988）。主にマクロファージや T 細胞から産生される炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子（以下「TNF」）α は，接着分子の発現上昇，マクロファージの活性化，樹状細胞の成熟 / 生存を介して白血球の浸潤を促進し，ぶどう膜炎における炎症の遷延化に関与することが示されている（Dick 2004）。特発性又はサルコイドーシスによる中間部ぶどう膜炎の患者や，EAU のラットの眼内において末梢の CD4 陽性 T 細胞における TNFα のレベルが上昇していることが確認されており，臨床及び非臨床試験の両面から，TNFα の関与が支持されている（Murphy 2004，Okada 1998）。更に，EAU のマウス及びラットにおいて，全身の TNFα を阻害することで眼症状が改善されることが報告されている（Sartani 1996，Dick 1998）。アッヴィ社は，EAU モデルの確立を目的とし，アダリムマブではないマウス抗 TNF 抗体（A-846889，クローン 8C11-1E10）を用いて EAU マウスでの試験を行った。その結果，抗体投与により炎症及び網膜損傷が防止されたことから，EAU の発現及び進行における炎症誘発に TNF が重要な役割を果たすことが示唆された。エンドトキシン誘発ぶどう膜炎（以下「EIU」）の Lewis ラットを用いた実験的ぶどう膜炎モデルにアダリムマブを投与す

る試験では，アダリムマブはエンドトキシン誘発酸化ストレスに対する防御作用を示し，組織病理学的スコア及び炎症を改善した（Johnsen-Soriano 2010）。

アダリムマブは，ヒトペプチド配列のみを含む遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。TNFα は自然産生され，非感染性ぶどう膜炎の炎症過程で重要な役割を果たすサイトカインである。アダリムマブは TNFα との親和性が高く，溶液中の TNFα と特異的に結合する。アダリムマブは，TNF と細胞表面 TNF 受容体（p55 及び p75）との相互作用を遮断することにより，TNF の生物学的機能を中和する。

様々な種類のぶどう膜炎の治療において，抗 TNF 製剤が使用された報告が数多く公表されている。このうち，いくつかはインフリキシマブ及びアダリムマブの有効性を報告するものであったが，エタネルセプトについては有効性が不十分であるとの報告がある（Callejas-Rubio 2008, Mushtaq 2007, Diaz-Llopis 2008, Vazquez-Cobian 2006, Tognon 2007, Saurenmann 2006, Niccoli 2007, Lindstedt 2005, Suhler 2005, Suhler 2009, Schmeling 2005, Foster 2003）。また，ほとんどが症例報告又は非盲検試験の結果であった。アダリムマブが承認されている適応症のうち，若年性特発性関節炎，強直性脊椎炎及び関節症性乾癬等ではぶどう膜炎を合併することがよく知られており（Jakob 2009），若年性特発性関節炎に関連するぶどう膜炎又は特発性ぶどう膜炎の小児患者において，アダリムマブの有効性が報告されている（Vazquez-Cobian 2006, Biester 2007）。強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験の RHAPSODY 試験では，アダリムマブは急性前部ぶどう膜炎の再燃率を 51%低下させた（Rudwaleit 2009）。しかし，現在までに，ぶどう膜炎の治療における抗 TNF 製剤の有効性及び安全性について，適切に管理された試験での研究報告はなされていない。

そこでアッヴィ社は，非感染性の中間部，後部及び汎ぶどう膜炎の成人患者（孤発性前部ぶどう膜炎患者を除く）を対象としてアダリムマブの有効性及び安全性を検討する臨床開発プログラムを開始した。この臨床開発プログラムには，ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 2 試験（M10-877 試験及び M10-880 試験）及び非盲検継続投与試験 1 試験（M11-327 試験）が含まれる。これらの試験は，米国，カナダ，欧州，イスラエル，オーストラリア，ラテンアメリカ及び国内で実施された。国内では，国内実施医療機関で組入れられた被験者を対象に，M10-877 試験及び M10-880 試験のサブ試験として実施した。M11-327 試験は，M10-877 試験又は M10-880 試験（サブ試験を含む）に参加した非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎を有する成人被験者のうち，治療不成功（以下「再燃」）と判定されたため試験を中止した被験者，又は再燃と判定されず投与 80 週時まで試験を完了した被験者若しくは試験終了まで継続した被験者（再燃例が予定数に達したため，投与 80 週時以前に試験を終了した）を対象に長期投与での安全性及び有効性を検討する多施設共同非盲検継続投与試験であり，現在も実施中である。

M10-877 試験及び M10-880 試験は，ほぼ同じ試験デザインであったが，主要な組入れ基準及びベースラインの疾患活動性（表 2.7.3-4）が異なり，対象とする試験対象集団が異なっていた（成人活動性ぶどう膜炎患者及び成人非活動性ぶどう膜炎患者，表 2.7.3-4）。プラセボ対照試験 2 試験の有効性主要評価項目は，再燃までの期間であった。この主要評価項目は，複数の要素で構成され，疾患活動性がコントロール又は維持できない状態を厳密に判定するものであり，

これを用いてアダリムマブ群とプラセボ群を比較検討した。再燃を判定する主要評価項目の 4 つの項目（炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び視力）は，ぶどう膜炎で眼各部に生じる炎症性病変を反映することから，医師にとって臨床的に重要である。ベースライン時点で試験対象集団が異なっていたため，異なる再燃基準を設定しており（表 2.7.3-1），有効性主要評価項目及びその他の重要な有効性評価項目の評価開始時期も異なっていた（2.7.3.1.2 項）。このため，M10-877 試験及び M10-880 試験で有効性の結果を直接比較することはできないことから，有効性の評価では M10-877 試験及び M10-880 試験の併合解析集団は設定しなかった。本概要では，M10-877 試験及び M10-880 試験での有効性の重要な結果を個々に示す。これらの 2 試験の有効性データ一式は，モジュール 5 の各治験総括報告書（以下「CSR」，M10-877 試験：5.3.5.1-1，M10-880 試験：5.3.5.1-2）に示す。M11-327 試験については，有効性評価項目に関する予備的な有効性データ（データカットオフ日：2015 年 4 月 30 日）を 2.7.3.1.2.2 項に，関連する結果を 2.7.3.5 項に示す。

M10-877 試験は，第 III 相，多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検比較試験であり，非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎患者のうち，ステロイド経口剤による治療で効果が認められた経験があるが，組入れ時点でプレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上，60 mg/日以下のステロイド経口剤による維持療法を 2 週間以上実施しているにもかかわらず，両眼又は片眼に活動性が認められる患者を対象とし，アダリムマブの有効性及び安全性を検討した。

M10-877 試験では，ベースラインの免疫抑制剤使用の有無を層別因子として，被験者を二重盲検下でアダリムマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比率で割付けた（日本人サブ試験を除く）。アダリムマブ群には，ベースラインでアダリムマブ 80 mg を負荷投与（皮下）し，引き続き投与 1 週時から 40 mg を隔週投与した。プラセボ群には，プラセボを投与した。治験薬の投与開始とともに，両群の被験者にプレドニゾン 60 mg/日を投与し，その後，治験実施計画書で規定した減量スケジュールに従い，投与 15 週時までに投与を終了した。投与 6 週時以降の評価来院時に，再燃の有無を評価した。

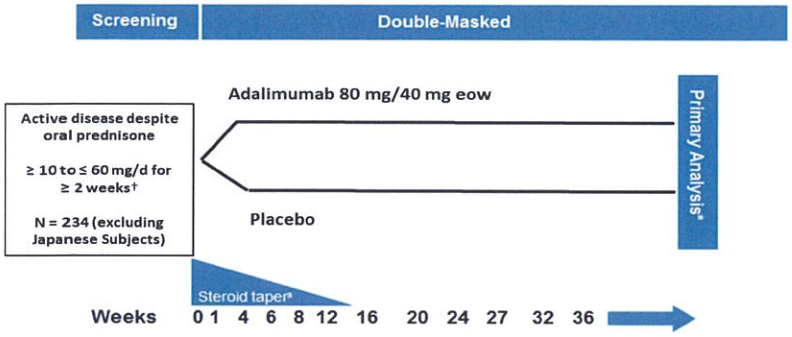
M10-880 試験は，第 III 相，多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検比較試験であり，ベースラインの 28 日前から疾患活動性を示していない非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎の成人患者のうち，疾患活動性を示さない状態を維持するため，プレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上のステロイド経口剤の長期投与が必要な患者（ステロイドを中止すると疾患が再燃する患者）を対象とし，アダリムマブの有効性及び安全性を検討した。M10-880 試験では，ベースライン時にプレドニゾン経口剤換算 10–35 mg/日のステロイド経口剤を投与中の患者を対象とした。これは，疾患活動性のコントロールを維持するためにその時点でのステロイドの用量が必要であり，ステロイドを更に減量するには，免疫抑制剤の全身投与が必要である患者を対象とするために設定した。

M10-880 試験では，ベースラインの免疫抑制剤使用の有無を層別因子として，被験者を二重盲検下でアダリムマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比率で割付けた（日本人サブ試験を除く）。アダリムマブ群には，ベースライン時にアダリムマブ 80 mg を負荷投与（皮下）し，引き続き投与 1 週時から 40 mg を隔週投与した。プラセボ群には，プラセボを投与した。被験

者は，ベースライン以前と同じ用量でベースライン時にプレドニゾン経口剤の投与を開始した。治験実施計画書で規定した減量スケジュールに従い，プレドニゾンの漸減を投与 2 週時から開始し，最長で投与 19 週時までに投与を終了した。投与 2 週時以降の来院時に，再燃の有無を評価した。

M10-877 試験及び M10-880 試験では，いずれもスクリーニング期，治療期及び追跡調査期を設けた（図 2.7.3-1 及び図 2.7.3-2）。組入れ時にステロイド点眼薬を使用していた患者は，治験実施計画書に従って投与 1 週時から標準化された減量スケジュールを行い，最長で投与 9 週時までにステロイド点眼薬の使用を終了した。二重盲検治療期間は，最長で 80 週間であった。M10-877 試験は，治験実施計画書で規定されたとおり，138 件目の再燃イベント（日本人を除く）が確認された時点で終了したが，138 件目のイベント発生時点で本試験を継続していた最後の被験者が本試験を完了するまでに更に 6 件のイベントが確認された。M10-880 試験は，治験実施計画書で規定されたとおり，再燃イベント（日本人を除く）が 106 件集積された時点で終了した。

図 2.7.3-1.　　試験デザインの概要（M10-877 試験）



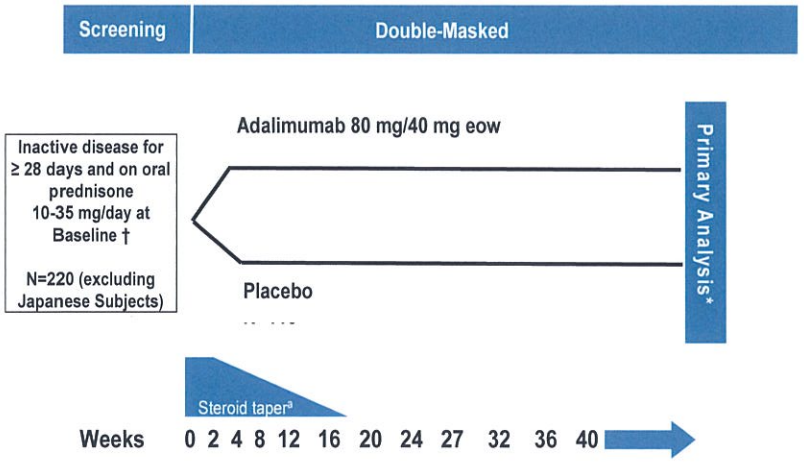
*　M10-877 試験は，138 件目の再燃イベント（日本人を除く）が確認された時点で終了した。

a.　ベースライン時にプレドニゾン 60 mg/日を投与した。その後，投与量の漸減を投与 2 週時から開始し，投与 15 週時までに投与を終了した。試験組入れ時にステロイド点眼薬は使用可能としたが，投与 1 週時から投与 9 週時まで減量スケジュールを実施することとした。

†　免疫抑制剤及び / 又はステロイド点眼薬は，あらかじめ規定した一定用量であれば 1 種類に限り継続投与することができた。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）9.1 項

図 2.7.3-2. 試験デザインの概要（M10-880 試験）



* M10-880 試験は，再燃イベントが約 96 件（84–107 件，日本人を除く）集積された時点で終了した。

a. プレドニゾンの投与量の漸減を投与 2 週時から開始し，最長で投与 19 週時までに投与を終了した。試験組入れ時にステロイド点眼薬は使用可能としたが，投与 1 週時から投与 9 週時まで減量スケジュールを実施することとした。

† 免疫抑制剤及び / 又はステロイド点眼薬は，あらかじめ規定した一定用量であれば 1 種類に限り継続投与することができた。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）9.1 項

M10-877 試験及び M10-880 試験では，再燃と判定された被験者は試験を中止した。再燃と判定された被験者（M10-877 試験は投与 6 週時以降，M10-880 試験は投与 2 週時以降）は，非盲検継続投与試験（M11-327 試験）の組入れ基準を満たし，当該医療機関が M11-327 試験に参加していた場合には，M11-327 試験に移行できることとした。同様に，M10-877 試験又は M10-880 試験の終了時までに再燃と判定されなかった被験者も，M11-327 試験に移行できることとした。

M10-877 試験，M10-880 試験及び M11-327 試験では，データのモニタリング及び評価を独立して行う独立データモニタリング委員会（以下「IDMC」）を設けた。IDMC は，M10-877 試験及び M10-880 試験の両方が終了するまで運営した。IDMC のミーティングは，公開又は非公開で行われた。公開ミーティングでは，アッヴィ社の臨床開発部門が本試験に関する情報を更新し，治験薬に関する最新情報（関連文献を含む）を提供した。非公開ミーティングでは，盲検を解除した安全性及び有効性データを検討した。非公開ミーティングへの参加は，IDMC メンバーと独立した開発業務受託機関の担当者に限定した。IDMC の主要目的は安全性関連であり，有効性に関する IDMC からの勧告はなかった。

ぶどう膜炎の開発プログラムは，ヒト用医薬品委員会（以下「CHMP」）科学的助言ワーキンググループ（以下「SAWP」），米国食品医薬品局（以下「FDA」）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）から情報を得て作成した。

- CHMP は[redacted]した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の書簡で SAWP が提示したコメントを考慮し，アッヴィ社は[redacted]することとし，当初，[redacted]した。また，病状が悪化（再燃）した場合には，被験者は予定外に来院できることになっていたため，CHMP から要請のあった[redacted]。[redacted]をするよう CHMP から要請があったが，[redacted]とした。社外専門家と協議し，FDA が合意した基準に合わせて M10-880 試験の[redacted]した。EAU 実験モデルを確立するパイロット試験で，アダリムマブの眼内濃度が注射後 7 日目に早くも検出限界付近又は未満であったことから，CHMP から提案された[redacted]。また，FDA 及び CHMP からの意見を考慮し，[redacted]した。
- FDA 及びアッヴィ社による[redacted]ミーティングが 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開催された。FDA は[redacted]した。FDA は，[redacted]。[redacted]後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の電話会議で更に明確化し，合意に至った。20[redacted] 年，FDA は[redacted]に合意し，[redacted]という見解を示した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の[redacted]ミーティングで，FDA は[redacted]した。
- 本邦では非感染性ぶどう膜炎は希少疾患であるため，アッヴィ社は，[redacted]する提案を行った。PMDA は，[redacted]した。

2.7.3.1.2 有効性の評価項目

2.7.3.1.2.1 第 III 相プラセボ対照試験

<u>有効性主要評価項目：再燃までの期間</u>

<u>M10-877</u> 試験及び <u>M10-880</u> 試験の有効性主要評価項目は再燃までの期間であり，アダリムマブ群とプラセボ群を比較した。再燃の判定に用いた 4 項目（炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び視力）は，ぶどう膜炎の眼各部に生じる炎症性病変を反映している。

試験対象集団及び試験デザインについては，眼炎症における免疫抑制剤の使用に関するガイドラインを作成した専門委員会の勧告に基づいて決定した。ステロイドの全身投与でも疾患活動性をコントロールできない場合，ステロイドの副作用によりステロイドの使用を節約できる薬剤が必要な場合，又はステロイドの長期全身投与により全体的な有効性が低下し，疾患活動性の長期抑制にプレドニゾン換算 10 mg/日より高用量が必要な場合には，免疫抑制剤の使用が妥当である。免疫抑制剤はこうした状況において，炎症性眼疾患患者の管理に役立つ。更に，SUN のワーキンググループによると，ステロイドの長期投与により疾患活動性が抑制されている患者を対象とした生物学的製剤等のステロイドの使用を節約できる薬剤の試験では，非活動性の状態を維持しつつ，プレドニゾンの用量を臨床的に意義のある閾値未満に漸減することが適切な評価項目とされている（Jabs 2005）。

M10-877 試験及び M10-880 試験では，ベースライン時点での試験対象集団が異なっていたため（活動性かつ非感染性の成人ぶどう膜炎患者及び非活動性かつ非感染性の成人ぶどう膜炎患者），異なる再燃基準を設定しており，有効性主要評価項目及びその他の重要な有効性評価項目の評価開始時点も異なっていた。M10-877 試験では投与 6 週時以降，M10-880 試験では投与 2 週時以降の来院時に，片眼又は両眼が以下の 4 項目のうち 1 つ以上に該当した被験者を再燃と判定した（表 2.7.3-1）。

表 2.7.3-1.　　M10-877 試験及び M10-880 試験の再燃の基準

	再燃 [a]		
	M10-877 試験		M10-880 試験
パラメーター	投与 6 週時	投与 8 週時以降の来院時	投与 2 週時及びそれ以降の来院時
炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変	ベースラインと比較し，活動性を示す炎症性の病変が新たに認められる	ベースラインと比較し，活動性を示す炎症性の病変が新たに認められる	ベースラインと比較し，活動性を示す炎症性の病変が新たに認められる
前房内細胞のグレード (SUN 基準)	0.5+以下に到達できない	本治験参加後の最善値と比較し，2 段階の悪化が認められる [b]	ベースラインと比較し，2 段階の悪化が認められる [b]
硝子体混濁のグレード (NEI/SUN 基準)	0.5+以下に到達できない	本治験参加後の最善値と比較し，2 段階の悪化が認められる [b]	ベースラインと比較し，2 段階の悪化が認められる [b]
視力 (ETDRS)	本治験参加後の最善値と比較し，15 文字分以上の最高矯正視力の悪化が認められる	本治験参加後の最善値と比較し，15 文字分以上の最高矯正視力の悪化が認められる	ベースラインと比較し，15 文字分以上の最高矯正視力の悪化が認められる

ETDRS = 米国で糖尿病網膜症の評価に一般的に使用される視力検査，NEI = 米国国立眼病研究所

a.　片眼又は両眼が上の 4 項目のうち 1 項目以上に該当する場合，再燃と判定した。

b.　2 段階の悪化については，グレード 0 から 2+及び 0.5+から 3+への変化とした。

順位付け副次評価項目

順位付け副次評価項目 9 項目について，M10-877 試験及び M10-880 試験におけるアダリムマブ群とプラセボ群の差の統計学的有意性を階層的順序に従って検定した。両試験の有効性評価項目は同じであったが，評価の開始時期が異なっていた（表 2.7.3-2）。

表 2.7.3-2. M10-877 試験及び M10-880 試験の順位付け副次評価項目

順位付け副次評価項目	
M10-877 試験	M10-880 試験
1. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレードのそれぞれの眼における変化量。	1. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレードのそれぞれの眼における変化量。
2. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレード (NEI / SUN 基準) のそれぞれの眼における変化量。	2. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレード (NEI / SUN 基準) のそれぞれの眼における変化量。
3. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力でのそれぞれの眼における変化量。	3. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力でのそれぞれの眼における変化量。
4. 光干渉断層計 (OCT) で片眼又は両眼に黄斑浮腫 (嚢胞形成) が認められるまでの投与 6 週時以降の期間。	4. OCT で片眼又は両眼に網膜中心厚 (CRT) に基づく黄斑浮腫が認められるまでの投与 2 週時以降の期間。
5. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の CRT のそれぞれの眼における変化率。	5. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の CRT のそれぞれの眼における変化率。
6. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 の複合スコアの変化量。	6. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 の複合スコアの変化量。
7. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である遠見視力による行動のスコアの変化量。	7. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である遠見視力による行動のスコアの変化量。
8. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量。	8. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量。
9. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である目の痛みのスコアの変化量。	9. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である目の痛みのスコアの変化量。

M10-877 試験では，光干渉断層撮影（以下「OCT」）で黄斑浮腫が認められるまでの期間及び網膜中心厚（以下「CRT」）の変化について，事後解析を行った。この解析では，嚢胞様黄斑浮腫とびまん性黄斑浮腫の両方を含めるため，嚢胞形成ではなく臨床的に意義のある網膜肥厚を黄斑浮腫と定義し，ベースライン時に全層黄斑円孔又は裂孔原性網膜剥離のある被験者は除外した。この事後解析での黄斑浮腫の定義には，複数の公表報告のデータ（CRT が試験及び疾患間で変動することが報告されている）から推定した CRT のカットオフ値を用いた。このカット

オフ値は，専門家の意見に基づいたものであり，過去に公表された試験により裏付けられている。本解析での黄斑浮腫の定義には，ぶどう膜炎が原因で生じることがある嚢胞様黄斑浮腫及びびまん性黄斑浮腫の両方が含まれるため，臨床的に更に意味のある解析になると考えた（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］9.8.2.3 項）（Han 2009，Wolf-Schnurrbusch 2009，Giani 2010，Menke 2009，Sugar 2011，Chan 2006，Kempen 2011）。そこで，M10-880 試験では，M10-877 試験で得た情報に基づき，盲検解除前に黄斑浮腫を再定義した。また，M10-877 試験データの事後解析の一環として，ベースライン時に全層黄斑円孔のある被験者及び裂孔原性網膜剥離のある被験者を除外した上で，黄斑浮腫の有無を因子とした部分集団解析及び CRT の解析を再度実施した。

その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目は，追加解析を実施した順位付け副次評価項目に関連する項目であり，この中には，患者報告アウトカム（以下「PRO」）も含まれる。その他の有効性評価項目を以下に示す。

- 炎症の評価：前房内細胞のグレード及び硝子体混濁のグレード
- 炎症のコントロール：ステロイド休薬後の寛解及び炎症が認められない状態
- 視力：logMAR 最高矯正視力
- 黄斑浮腫：黄斑浮腫が認められるまでの期間及び CRT の変化
- 患者報告アウトカム（PRO）：
  - VFQ-25 のサブ項目のスコア
  - 病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）
  - 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI-SHP）
  - EuroQol-5D 健康アンケート™（EQ-5D）
  - 医療機関の利用状況の調査（HRU）

2.7.3.1.2.2 第 III 相非盲検継続投与試験

非盲検継続投与試験である M11-327 試験は，現在も継続中である。M11-327 試験の安全性データは，2.7.4 項（カットオフ日：2015 年 4 月 30 日）に含めた。アダリムマブの効果の持続性を検討するため，同じカットオフ日の有効性データ（2010 年 11 月から 2015 年 4 月までに本試験に組入れた被験者）で一部の解析を実施した。その結果を 2.7.3.5 項に示す。本概要では，以下の有効性評価項目を検討した。

- 各評価時期でのステロイド全身投与の用量：試験組入れ時点での非活動性ぶどう膜炎又は活動性ぶどう膜炎の被験者別に集計した。
- 各評価時期で両眼に活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が新たに認められなかった被験者の割合：試験組入れ時点で非活動性ぶどう膜炎であった被験

者はベースラインと比較し，試験組入れ時点で活動性ぶどう膜炎であった被験者は投与 8 週時と比較して新規病変の有無を判断した。

- 各評価時期で，SUN 基準に基づく細隙灯顕微鏡検査での両眼の前房内細胞のグレードが 0.5+以下であった被験者の割合：試験組入れ時点での非活動性ぶどう膜炎又は活動性ぶどう膜炎の被験者別に集計した。
- 各評価時期で，NEI/SUN 基準に基づく間接検眼法での両眼の硝子体混濁のグレードが 0.5+以下であった被験者の割合：試験組入れ時点での非活動性ぶどう膜炎又は活動性ぶどう膜炎の被験者別に集計した。

これらの有効性評価項目について，以下の解析を行った。

- 連続変数については，各来院時の被験者数，平均値，標準偏差，最小値，第 1 四分位数，中央値，第 3 四分位数，最大値等の記述統計量を算出した。また，欠測値の補完を行わない集計を行った。
- 分類変数については，各来院時の度数及び割合を算出した。また，欠測値の補完を行わない集計を行った。
- 平均値及び割合の経時的変化を図に示した。

この予備的データ（2015 年 4 月 30 日カットオフ）から得られた結果を 2.7.3.5 項に示す。

2.7.3.1.3 解析対象集団

2.7.3.1.3.1 第 III 相プラセボ対照試験

2.7.3.1.1 項及び 2.7.3.1.2 項に記載したとおり，M10-877 試験及び M10-880 試験では試験対象集団及び有効性評価項目が異なるため，M10-877 試験及び M10-880 試験の有効性データの併合解析は行わなかった。しかし，それぞれの試験のメイン試験と日本人サブ試験との併合解析は行っており，M10-877 試験及び M10-880 試験の各 CSR に結果を記載した（5.3.5.5-1 及び 5.3.5.1-2）。第 III 相プラセボ対照試験 2 試験の解析対象集団の詳細を以下に示す（表 2.7.3-3）。

活動性かつ非感染性ぶどう膜炎（M10-877 試験）解析対象集団：

メイン試験：

- Intent-to-treat（以下「ITT」）集団：海外で組入れられ，ランダムに割付けられたすべての被験者。M10-877 試験では，有効性の原データが不完全及び / 又は GCP の遵守に関して問題があった 2 施設の 6 名を ITT 集団から除外した。
- Modified ITT（以下「mITT」）集団：海外で組入れられ，ランダムに割付けられたすべての被験者（ITT 集団 + ITT 集団から除外された 2 施設の 6 名）。
- 安全性解析対象集団：海外で組入れられ，治験薬（プラセボ又はアダリムマブ）を一度でも投与されたすべての被験者。

併合解析集団（メイン試験 + 日本人サブ試験）

- 併合 ITT 集団：国内外で組入れられ，ランダムに割付けられたすべての被験者。M10-877 試験では，有効性の原データが不完全及び / 又は GCP の遵守に関して問題があった 2 施設の 6 名を ITT 集団から除外した。
- 併合 mITT 集団：国内外で組入れられ，ランダムに割付けられたすべての被験者（ITT 集団 + ITT 集団から除外された 2 施設の 6 名）。
- 併合安全性解析対象集団：国内外で組入れられ，治験薬（プラセボ又はアダリムマブ）を一度でも投与されたすべての被験者。

日本人サブ試験：

- 日本人 ITT 集団：国内で組入れられ，ランダムに割付けされたすべての被験者。
- 日本人安全性解析対象集団：国内で組入れられ，治験薬（プラセボ又はアダリムマブ）を一度でも投与されたすべての被験者。

<u>非活動性かつ非感染性ぶどう膜炎（M10-880 試験）解析対象集団：</u>

メイン試験：

- ITT 集団：海外で組入れられ，ランダムに割付けられたすべての被験者。M10-880 試験では，有効性の原データが不完全及び / 又は GCP の遵守に関して問題があった 2 施設の 3 名を ITT 集団から除外した。
- mITT 集団：海外で組入れられ，ランダムに割付けられたすべての被験者（ITT 集団 + ITT 集団から除外された 2 施設の 3 名）。
- 安全性解析対象集団：海外で組入れられ，治験薬（プラセボ又はアダリムマブ）を一度でも投与されたすべての被験者。

併合解析集団（メイン試験 + 日本人サブ試験）

- 併合 ITT 集団：国内外で組入れられ，ランダムに割付けられたすべての被験者。M10-880 試験では，有効性の原データが不完全及び / 又は GCP の遵守に関して問題があった 2 施設の 3 名を ITT 集団から除外した。
- 併合 mITT 集団：国内外で組入れられ，ランダムに割付けられたすべての被験者（ITT 集団 + ITT 集団から除外された 2 施設の 3 名）。
- 併合安全性解析対象集団：国内外で組入れられ，治験薬（プラセボ又はアダリムマブ）を一度でも投与されたすべての被験者。

日本人サブ試験：

- 国内 ITT 集団：国内で組入れられ，ランダムに割付けられたすべての被験者。
- 国内安全性解析対象集団：国内で組入れられ，治験薬（プラセボ又はアダリムマブ）を一度でも投与されたすべての被験者。

表 2.7.3-3. 第 III 相二重盲検プラセボ対照試験の解析対象集団

解析対象集団	試験及び投与群別の被験者数								
	メイン試験			併合解析集団			日本人サブ試験		
投与群別の活動性ぶどう膜炎患者 (M10-877 試験), n									
	プラセボ群	アダリムマブ群	合計	プラセボ群	アダリムマブ群	合計	プラセボ群	アダリムマブ群	合計
ITT 集団	107	110	217	115	118	233	8	8	16
mITT 集団	112	111	223	120	119	239	NA	NA	NA
安全性解析対象集団 [a]	112	111	223	120	119	239	8	8	16
投与群別の非活動性ぶどう膜炎患者 (M10-880 試験), n									
	プラセボ群	アダリムマブ群	合計	プラセボ群	アダリムマブ群	合計	プラセボ群	アダリムマブ群	合計
ITT 集団	111	115	226	127	131	258	16	16	32
mITT 集団	114	115	229	130	131	261	NA	NA	NA
安全性解析対象集団 [a]	114	115	229	130	131	261	16	16	32

NA = 該当なし

a. 被験者が受けた投与方法は，割付け時のものと同様であった。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.1__1.1.M，Table 14.1__1.1.I，Table 14.1__1.1.J，M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.1__1.1.M，Table 14.1__1.1.I，Table 14.1__1.1.J

2.7.3.1.3.2 第 III 相非盲検継続投与試験

ITT 集団には，組入れ後に除外基準 5 番（増殖糖尿病網膜症，高度の非増殖糖尿病網膜症又は糖尿病性網膜症による臨床的に重大な黄斑浮腫の患者）に該当した被験者，本試験中に白内障手術を受けた被験者，硝子体切除歴がある又は本試験中に硝子体切除を受けた被験者，並びに有効性の原データが不完全か GCP の遵守に関して問題があったことにより，M10-877 試験及び M10-880 試験の ITT 集団から除外された被験者を除き，M11-327 試験で治験薬を一度でも投与されたすべての被験者を含めた。本試験は継続中であるため，予備的なデータ（2015 年 4 月 30 日カットオフ）から得られた結果を 2.7.3.5 項に示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

臨床的有効性及び安全性の評価資料であるプラセボ対照試験 2 試験（M10-877 試験及び M10-880 試験）及び非盲検継続投与試験（M11-327 試験）の要約を表 2.7.3-4 に，概要を以下に示す。プラセボ対照試験の試験デザイン，適格性基準及び詳細についての情報は，M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）及び M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）を参照する。

表 2.7.3-4. 臨床的有効性及び安全性試験の要約（評価資料）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数/ 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M10-877 試験 (VISUAL I) 5.3.5.1-1/ 海外： 67 施設/ オーストラリア，イスラエル，ラテンアメリカ，北米及び欧州 国内： 7 施設/ 最長 80 週間	2010 年 8 月 10 日 終了 2014 年 8 月 29 日 239 名 /266 名	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験 (日本人サブ試験を含む)	負荷用量としてアダリムマブ 80 mg を皮下投与し，投与 1 週時からアダリムマブ 40 mg 又はプラセボを隔週皮下投与	高用量の副腎皮質ステロイドを必要とする活動性かつ非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎患者を対象とし，アダリムマブの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。	メイン試験： 合計 (割付け /ITT)： 223 名 /217 名 アダリムマブ群： 110 名 /92 名 [a] プラセボ群： 107 名 /100 名 [a] 年齢の中央値： 41.0 歳 (18–81) 日本人サブ試験： 合計 (割付け /ITT)： 16 名 /16 名 アダリムマブ群： 8 名 /8 名 [a] プラセボ群： 8 名 /8 名 [a] 年齢の中央値： 53.0 歳 (22–70)	非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎と診断された 18 歳以上の男女。 ベースライン時に，プレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上，60 mg/日以下のステロイド経口剤による維持療法を 2 週間以上実施しているにもかかわらず，片眼又は両眼が次のいずれかの疾患活動性を示す患者： - 活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が認められる。 - 前房内細胞が，SUN 基準のグレード 2+以上である。 - 硝子体混濁が，NEI/SUN 基準のグレード 2+以上である。 - スクリーニング前にプレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上，60 mg/日以下のステロイド経口剤投与を 2 週間以上受けており，スクリーニング時から治験薬投与開始前まで，用量を変更していない患者。	治療不成功 (再燃) までの期間 (疾患活動性をコントロール又は維持できない)。 以下の 4 項目で判定した：炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード，視力 (ベースラインで活動性ぶどう膜炎であった患者用の基準は表 2.7.3-1 を参照する)。

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数/ 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M10-880 試験 (VISUAL II) 5.3.5.1-2/ 海外： 62 施設/ オーストラリア，イスラエル，ラテンアメリカ，北米及び欧州 国内： 10 施設/ 最長 80 週間	2014 年 8 月 10 日 終了 2015 年 5 月 14 日 261 名 / 250 名 [b]	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験 (日本人サブ試験を含む)	負荷用量としてアダリムマブ 80 mg を皮下投与し，投与 1 週時からアダリムマブ 40 mg 又はプラセボを隔週皮下投与	非活動性かつ非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎患者のうち，非活動性の状態を維持するためにステロイド経口剤の長期投与が必要な患者を対象とし，アダリムマブの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。	メイン試験： 合計 (割付け / ITT)： 229 名 / 226 名 アダリムマブ群： 115 名 / 101 名 [a] プラセボ群： 111 名 / 95 名 [a] 年齢の中央値： 43.5 歳 (18–79) 日本人サブ試験： 合計 (割付け / ITT)： 32 名 / 32 名 アダリムマブ群： 16 名 / 15 名 [a] プラセボ群： 16 名 / 15 名 [a] 年齢の中央値： 46 歳 (20–67)	非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎と診断された 18 歳以上の男女。 ベースライン評価来院の 28 日以上前から疾患活動性を示していない状態で，それを維持するためプレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上のステロイド経口剤を投与され，かつスクリーニング時及び治験薬投与開始時に両眼が以下の 3 基準すべてを満たす患者。 - 活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が認められない。 - 前房内細胞が，SUN 基準のグレード 0.5+以下である。 - 硝子体混濁が，NEI/SUN 基準のグレード 0.5+以下である。 治験薬投与開始前にプレドニゾン経口剤換算 10–35 mg/日のステロイド経口剤を投与され，治験薬投与開始前 28 日以内に増量及び 14 日以内に減量をしていない。 スクリーニング評価来院前の 18 ヵ月以内に少なくとも 1 回，疾患が再燃した経験を医療記録で確認できる。この疾患の	治療不成功 (再燃) までの期間 (疾患活動性をコントロールできない)。 以下の 4 項目で判定した：炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード，視力 (ベースラインで非活動性ぶどう膜炎であった患者用の基準は表 2.7.3-1 を参照する)。

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数/ 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
						再燃は，ステロイド経口剤の漸減中又は投与終了後最長 28 日までに発現したものでなければならない。	
M11-327 試験 (VISUAL III)/ 85 施設/ 米国，カナダ，欧州，イスラエル，オーストラリア，ラテンアメリカ及び日本/ 2018 年まで (継続中)	2010 年 12 月 10 日 継続中 2015 年 4 月 30 日 423 名 / 400 名	第 III 相，多施設共同，非盲検試験	アダリムマブ 40 mg 隔週皮下投与	M10-877 試験又は M10-880 試験に参加した非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎の成人患者を対象に，アダリムマブ 40 mg を隔週皮下投与したときの長期投与時の安全性及び有効性を評価する。	371 名 (ITT 集団) 中止：105 名 継続中：266 名 (データカットオフ日：2015 年 4 月 30 日)	M10-877 試験又は M10-880 試験で治療不成功 (再燃) の基準に合致して試験を中止した被験者，又はこれらの試験を完了した，非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎の成人患者。	主要評価項目は設定しなかった。

a. 投与 80 週時を完了した被験者，再燃例数が目標に達したため本試験を中止した被験者，又は再燃の基準に該当した被験者。

b. M10-880 試験の目標登録被験者数は約 250 名であったが，再燃例数の目標達成には 261 名の登録が必要であった。

海外の申請では，メイン試験のデータ（プラセボ対照試験である M10-877 試験及び M10-880 試験の ITT 集団，日本人集団は含まない）を主要解析に用いた。本邦の申請では，併合解析集団（プラセボ対照試験 2 試験の ITT 集団及び日本人サブ試験 2 試験のデータ）を主要解析に用いた。これらのデータは，本邦での非感染性ぶどう膜炎に対するアダリムマブの添付文書（案）の内容を裏付けるために使用する。また，メイン試験と日本人サブ試験との類似性を評価するため，日本人サブ試験の結果を要約する。

本概要では，メイン試験（日本人を含まない集団，ITT 集団）の結果及び考察，併合解析集団（メイン試験 + 日本人サブ試験）及び日本人サブ試験の結果の概要を示した。また，以下の付録を添付した。

- 付録 A：M10-877 試験及び M10-880 試験の結果（メイン試験，併合解析集団及び日本人サブ試験）（2.7.3.6.1 項）
- 付録 B：M10-877 試験及び M10-880 試験の併合解析集団での部分集団解析の結果（追加解析，2.7.3.6.2 項）
- 付録 C：医薬品[redacted]相談の照会事項回答（2.7.3.6.3 項）

2.7.3.2.1 M10-877 試験（活動性ぶどう膜炎患者）

M10-877 試験の試験対象集団は，活動性かつ非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎の患者であった。アダリムマブ群とプラセボ群では人口統計学的特性及び病歴に有意差はなく，ベースラインの疾患特性でもおおむね偏りはなかった（表 2.7.3-24，表 2.7.3-25 及び表 2.7.3-26，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.2 項）。

M10-877 試験（メイン試験）では，再燃のリスクがプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 50%低下し（ハザード比：0.50，95%信頼区間（以下「CI」）：0.36–0.70，$P < 0.001$），主要評価項目で目標を達成した。これより，アダリムマブは疾患活動性のコントロール達成及び維持に有効であることが示された。また，再燃までの期間では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で臨床的に意義のある延長が認められ，経時的な眼炎症及び / 又は視力の悪化もアダリムマブ群の方が少なかった（表 2.7.3-5 及び表 2.7.3-8，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.1 項）。併合解析集団（メイン試験 + 日本人サブ試験）でも，再燃のリスクはプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 44%低下した（ハザード比：0.56，95%CI：0.40–0.76，$P < 0.001$）。日本人サブ試験では，ハザード比は 1.20（95%CI：0.41–3.54）であり，メイン試験と同じ方向性は示さなかった。この結果の考察は，2.7.3.3.2.3 項及び M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1__9.3 及び Appendix 16.1__9.4 に詳細を記載する。

表 2.7.3-5. 投与 6 週時以降の再燃までの期間（M10-877 試験）

解析 投与群	メイン試験						併合解析集団						日本人サブ試験				
	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間の中央値 (月)	ハザード比	ハザード比の 95%CI	*P* 値	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間の中央値 (月)	ハザード比	ハザード比の 95%CI	*P* 値	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間の中央値 (月)	ハザード比	ハザード比の 95%CI
主要解析 (ITT 集団)																	
プラセボ群	107	84 (78.5)	3.0				115	90 (78.3)	3.0				8	6 (75.0)	2.8		
アダリムマブ群	110	60 (54.5)	5.6	0.50[a]	0.36, 0.70	<0.001[b]	118	68 (57.6)	4.8	0.56[c]	0.40, 0.76	<0.001[d]	8	8 (100)	2.4	1.20[a]	0.41, 3.54
ベースライン時の免疫抑制剤の使用状況で補正 (ITT 集団)																	
プラセボ群	107	84 (78.5)	3.0				115	90 (78.3)	3.0				--	--	--		
アダリムマブ群	110	60 (54.5)	5.6	0.50[e]	0.36, 0.70	<0.001[f]	118	68 (57.6)	4.8	0.55[g]	0.40, 0.76	<0.001[h]	--	--	--	--	--
感度分析 (mITT 集団)																	
プラセボ群	112	87 (77.7)	3.0				120	93 (77.5)	3.0				--	--	--		
アダリムマブ群	111	61 (55.0)	5.6	0.53[a]	0.38, 0.74	<0.001[b]	119	69 (58.0)	4.6	0.59[c]	0.43, 0.80	<0.001[d]	--	--	--	--	--

注：投与 6 週時以降の再燃をイベントとして集計した。再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ログランク検定による両側 *P* 値。

c. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

d. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。

e. 投与群及びベースラインの免疫抑制剤の使用状況を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

f. 投与群及びベースラインの免疫抑制剤の使用状況を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。

g. 投与群，国内外の比較及びベースラインの免疫抑制剤の使用状況を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

h. 投与群，国内外の比較及びベースラインの免疫抑制剤の使用状況を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__1.1.1.M，Table 14.2__1.2.M，Table 14.2__1.3.1.M，Table 14.2__1.1.1.I，Table 14.2__1.2.I，Table 14.2__1.3.1.I，Table 14.2__1.1.1.J

M10-877 試験：メイン試験

メイン試験での再燃までの期間の中央値は，アダリムマブ群が 5.6 ヵ月，プラセボ群が 3.0 ヵ月であり，アダリムマブ群の方が長かった。再燃のリスクが低下し，再燃までの期間が延長したことから，本試験の対象被験者集団に対し，アダリムマブの効果は臨床的に意義があることが示された。カプラン・マイヤー曲線でも，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で再燃率での効果が早期（投与 6 週時まで）に発現し，投与 80 週時まで持続したことが示された。これより，アダリムマブは，ベースライン時点で活動性ぶどう膜炎であった患者に対し，疾患活動性のコントロールを達成する割合がプラセボと比べて高く，その効果は長期間維持される（経時的な眼炎症や視力の悪化が少ない）ことが示された（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.1 項）。アダリムマブの効果は，ぶどう膜炎の部位及び病因，年齢で差はなかった（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.4 項）。

疾患活動性がコントロールされていた（新たな活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下，硝子体混濁のグレードが 0.5 以下かつ最善値と比較して logMAR 最高矯正視力で 15 文字分以上の悪化が認められない状態と定義）被験者の割合は，投与 1 週時ではアダリムマブ群と比べてプラセボ群の方が数値的に高く，投与 4 週時ではプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が数値的に高かった。投与 1 週時又は投与 4 週時では，投与群間に統計学的有意差は認められなかった（事後解析，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.3.1 項）。

また，事前に定めた再燃の 4 つの判定基準に該当した数は，アダリムマブ群と比べてプラセボ群の方が多かった（表 2.7.3-27）。すなわち，再燃に至った要因は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が少なかったことから，再燃の重症度はプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が低かったことが示唆された。投与群間差が最も大きかった再燃の理由は，硝子体混濁のグレードであった（アダリムマブ群：14.5%，プラセボ群：36.4%，表 2.7.3-28）。

アダリムマブは，非感染性ぶどう膜炎の様々な症状に対して有効であった。アダリムマブは炎症関連の個々の基準（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード及び硝子体混濁のグレード）で判定した再燃のリスクを，プラセボ群と比べてそれぞれ 62%（$P = 0.001$），49%（$P = 0.010$）及び 68%（$P < 0.001$）低下させ（表 2.7.3-12，表 2.7.3-29，図 2.7.3-5，図 2.7.3-6 及び図 2.7.3-7），再燃までの期間の解析では，アダリムマブ群の方が統計学的に有意に優れていた。同様に，主要評価項目の判定に用いた 4 つ目の項目（logMAR 最高矯正視力，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］9.8.2.3 項及び 11.4.1 項）についても，事後解析を行った。主要評価項目の視力の構成項目（logMAR 最高矯正視力）で判定した再燃までの期間の解析では，再燃のリスクで投与群間に統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で 44%低下した（$P = 0.040$，表 2.7.3-12 及び図 2.7.3-8）。

順位付け副次評価項目 9 項目について，アダリムマブ群とプラセボ群の統計学的有意性を階層的順序に従って検定した（表 2.7.3-37，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.2 項）。主要評価項目の判定に用いた 4 項目中 3 項目にあたる第 3 順位までの副次評価項目（最善値と比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力の変化量）では，統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が優れ

た結果を示したことから（それぞれ $P = 0.011$，$P < 0.001$ 及び $P = 0.003$），プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が眼炎症及び視力の悪化が少なかったことが示された。これより階層順位が低い副次評価項目では，一部の項目で有意差が認められた。

OCT で片眼又は両眼に黄斑浮腫（嚢胞形成）が認められるまでの投与 6 週時以降の期間（第 4 順位）の解析では，ベースラインで黄斑浮腫が認められなかった被験者における黄斑浮腫（新規発現）のリスクは，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で 30%低下した（ハザード比：0.70，95%CI：0.39–1.26，$P = 0.231$）。黄斑円孔が認められた被験者 1 名を除外し，黄斑浮腫を臨床的に重大な網膜肥厚が認められることと定義して事後解析を実施した結果，黄斑浮腫のリスクはプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 67%低下した（ハザード比：0.33，95%CI：0.12–0.90，$P = 0.023$，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］9.8.2.3 項，11.4.1.2 項及び 11.4.1.3.3 項）。

投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の CRT のそれぞれの眼における変化率（第 5 順位）では，投与群間で統計学的有意差が認められ（$P = 0.020$），プラセボ群と比べてアダリムマブ群で変化率が小さかったことから，アダリムマブはぶどう膜炎患者における網膜肥厚を抑制する可能性が示唆された。黄斑円孔が認められた被験者 1 名を除外し，事後解析を行った場合でも，統計学的有意差が認められた（$P = 0.014$，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］9.8.2.3 項及び 11.4.1.2 項）。

本試験では，炎症の程度又は疾患の影響の経時的変化を時間曲線下面積（以下「AUC」）で示した。AUC が小さいほど，経時的な炎症及び疾患活動性のコントロールが不良であることを示す。アダリムマブ群はプラセボ群と比べて，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード，logMAR 最高矯正視力及び VFQ-25 複合スコアの AUC の平均値が大きく，投与群間で統計学的有意差が認められた（それぞれ $P = 0.008$，$P = 0.004$，$P = 0.008$ 及び $P = 0.012$，表 2.7.3-39 及び表 2.7.3-45，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.3.4 項及び Table 32）。これらの結果からも，アダリムマブ群の方が再燃までの期間が長く，経時的な眼炎症や視力悪化が少なく，視覚関連機能が改善したという有効性の主要評価項目で示された結果を確認することができた。

寛解を達成した被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下かつ硝子体混濁のグレードが 0.5 以下）及び炎症が認められなかった被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0 かつ硝子体混濁のグレードが 0）の割合は，投与 6 週時から投与 52 週時までアダリムマブ群の方が高く，炎症のコントロールが良好であることが示された。ステロイド休薬後に寛解を達成した被験者及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者の割合は，全体的に投与 16 週時から投与 52 週まではアダリムマブ群の方が高く，炎症のコントロールが良好であることが示された。しかし，統計的学的有意差は一貫して認められず，一部では被験者数が少なかった（表 2.7.3-40 及び表 2.7.3-41，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.3.1 項）。

視覚関連機能では，投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 スコア（経時的な減少が小さい程，視力関連機能の経時的な悪化が少ないことを示す）の平均変化量の減少は，色覚及び周辺視覚を除き，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が小さかった（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.3.1 項及び Table 31）。全体的見え方，目の痛み，近見視

力による行動，見え方による心の健康及び複合スコアの平均変化量の減少では，投与群間で統計学的有意差が認められ，アダリムマブ群の方が優れた結果を示した（それぞれ $P=0.011$，$P<0.001$，$P=0.036$，$P=0.033$ 及び $P=0.010$）。しかし，遠見視力による行動では，統計学的有意差は認められなかった。アダリムマブは全体的見え方，近見視力による行動，見え方による心の健康を改善し，目の痛みを減らすことによって被験者の視覚関連機能及び健康関連 QOL を改善した。勤務時間の喪失，勤務中の障害及び活動性の障害といった他の PRO 評価項目では，投与群間で統計学的有意差は認められなかったが，投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の勤務時間の喪失の変化量では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で統計学的に有意な減少が認められた（投与群間差：−10.61，95%CI：−18.75 − −2.47，$P=0.011$，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.3.4 項）。

<u>M10-877 試験：併合解析集団</u>

M10-877 試験の併合解析集団では，主要評価項目，順位付け副次評価項目及びその他の有効性評価項目でメイン試験と同様の傾向が認められた。また，有効性の複数の解析結果でも同様の傾向が認められた。メイン試験と同様に，主要評価項目で統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で再燃のリスクが 44%低下し（ハザード比：0.56，95%CI：0.40–0.76，$P<0.001$），主要評価項目の目標を達成した。また，順位付け副次評価項目のうち，第 3 順位までの項目（最善値と比較した治験終了時の前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力の変化量）でも統計学的有意差が認められ，アダリムマブ群の方が優れた結果を示した（それぞれ $P=0.019$，$P<0.001$ 及び $P=0.008$）。併合解析集団での有効性の結果は，メイン試験と同様の傾向を示したが，メイン試験と同様に，併合解析集団の結果で投与群間に統計学的有意差が認められなかった項目があった。詳細を以下に示す。また，M10-877 試験の併合解析集団でのすべての結果の概要は，M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1__9.4 に示す。

順位付け副次評価項目：

- 順位付け副次評価項目のうち，第 4 順位（OCT で黄斑浮腫が認められるまでの期間），第 5 順位（投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了時の CRT の変化率），第 7 順位（投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了時の VFQ-25 サブ項目である遠見視力による行動のスコアの変化量）及び第 8 順位（投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了時の VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量）で統計学的有意差は認められなかったが，数値的にはプラセボ群と比べてアダリムマブ群で改善が認められ，臨床的に意義のある結果であると考えられた（ITT 集団）。
- 順位付け副次評価項目の第 5 順位：投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了時の CRT の平均変化率について，治験実施計画書で規定した解析及び事後解析（黄斑円孔又は網膜剥離が認められる被験者を除外した解析）を行った結果，アダリムマブ群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかった（全被験者：$P=0.428$，黄斑円孔又は網膜剥離が認められる被験者を除外した解析：$P=0.409$）。しかし，

いずれの解析でも，投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了時の CRT の平均変化率は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で数値的に改善が認められたことから，アダリムマブ群で CRT の増加が抑制されることが示された。

視力関連機能：

- メイン試験と同様に，投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了時の VFQ-25 スコアの平均変化量の減少は，色覚及び周辺視覚を除き，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が小さかった。しかし，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で統計学的に有意に優れていたサブ項目は，メイン試験とは異なり，複合スコア，全般的健康感，全体的見え方，目の痛み及び見え方による心の健康であった。しかし，遠見視力及び近見視力による行動のスコアの変化量では，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

M10-877 試験：日本人サブ試験

M10-877 試験の日本人サブ試験では，被験者の大部分（11/16 名）は女性であり，全被験者が日本人であった。年齢は平均 50.88 歳であった。人口統計学的特性，病歴，ぶどう膜炎の病歴又はベースラインの疾患特性で投与群間に臨床的に意義のある差は認められなかった。すべての被験者が，非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎と診断され，多くの被験者（87.5%）が両眼とも罹患していると診断された。

有効性の主要評価項目である再燃までの期間（炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び視力の 4 項目で評価）の解析では，メイン試験と同じ方向性は示されなかった（ハザード比：1.20，95%CI：0.41–3.54）。日本人サブ試験では，大部分（13/16 名，81.3%）が汎ぶどう膜炎であり，プラセボ群は全例がぶどう膜炎であったのに対し，メイン試験では 217 名中 97 名（44.7%）が汎ぶどう膜炎であり，統計学的有意差が認められたとともに臨床的にも意味のある差であった。日本人サブ試験のプラセボ群では全例が汎ぶどう膜炎であったことから，メイン試験と日本人サブ試験の有効性を比較する目的で，汎ぶどう膜炎被験者について解析した。その結果，日本人サブ試験での再燃までの期間の中央値は，プラセボ群が 2.8 ヵ月，アダリムマブ群が 4.6 ヵ月で，プラセボ群とのハザード比は 0.82 であり，再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線はメイン試験と類似しており，メイン試験と同じ方向性が示された。なお，追加の検討では，プラセボ群の 1 名がスミルノフ・グラブスの棄却値検定で外れ値であることが示され，この 1 名が全例での結果に大きな影響を与えていた。

メイン試験が終了した時点で日本人サブ試験も終了したため，国内で組入れられ，ランダムに割付けられた被験者は合計 16 名であった。このため，日本人サブ試験の被験者数が少なかったことから，2 つの投与群間の有効性データの比較は限定的であり，結果の解釈は注意を要すると考えた。

M10-877 試験の日本人サブ試験でのすべての結果の概要は，M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1__9.3 に示す。

2.7.3.2.2 M10-880 試験（非活動性ぶどう膜炎患者）

M10-880 試験の試験対象集団は，非活動性かつ非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎の患者であった。治験実施計画書のとおり，すべての被験者は試験組入れ時点で非活動性であり，疾患状態はプレドニゾン経口剤換算 10–35 mg/日のステロイド経口剤の長期投与（試験期間中に漸減）でコントロールされていた。アダリムマブ群とプラセボ群では人口統計学的特性及び病歴に有意差はなく，ベースラインの疾患特性でもおおむね偏りはなかった（表 2.7.3-24，表 2.7.3-25 及び表 2.7.3-26，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.2 項）。

M10-880 試験（メイン試験）では，再燃のリスクがプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 43%低下し（ハザード比：0.57，95%CI：0.39–0.84，$P = 0.004$），主要評価項目の目標を達成した（表 2.7.3-6 及び表 2.7.3-9，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.1 項）。併合解析集団（メイン試験 + 日本人サブ試験）でも，再燃のリスクはプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 48%低下した（ハザード比：0.52，95%CI：0.37–0.74，$P < 0.001$）。日本人サブ試験では，再燃のリスクはプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 55%低下した（ハザード比：0.45，95%CI：0.20–1.03）。

表 2.7.3-6.　投与 2 週時以降の再燃までの期間（M10-880 試験）

解析	メイン試験						併合解析集団						日本人サブ試験				
投与群	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間の中央値 (月)	ハザード比	ハザード比の 95%CI	*P* 値	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間の中央値 (月)	ハザード比	ハザード比の 95%CI	*P* 値	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間の中央値 (月)	ハザード比	ハザード比の 95%CI
主要解析 (ITT 集団)																	
プラセボ群	111	61 (55.0)	8.3				127	75 (59.1)	5.6				16	14 (87.5)	2.1		
アダリムマブ群	115	45 (39.1)	NE	0.57[a]	0.39, 0.84	0.004[b]	131	57 (43.5)	NE	0.52[c]	0.37, 0.74	<0.001[d]	16	12 (75.0)	2.9	0.45[a]	0.20, 1.03
ベースライン時の免疫抑制剤の使用状況で補正 (ITT 集団)																	
プラセボ群	111	61 (55.0)	8.3				127	75 (59.1)	5.6				--	--	--		
アダリムマブ群	115	45 (39.1)	NE	0.58[e]	0.39, 0.85	0.005[f]	131	57 (43.5)	NE	0.52[g]	0.37, 0.74	<0.001[h]	--	--	--	--	--

NE = 推定不能

注：投与 2 週時以降の再燃をイベントとして集計した。再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ログランク検定による両側 *P* 値。

c. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

d. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。

e. 投与群及びベースラインの免疫抑制剤の使用状況を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

f. 投与群及びベースラインの免疫抑制剤の使用状況を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。

g. 投与群，国内外の比較及びベースラインの免疫抑制剤の使用状況を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

h. 投与群，国内外の比較及びベースラインの免疫抑制剤の使用状況を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2　1.1.1.M，Table 14.2　1.2.M，Table 14.2　1.1.1.I，Table 14.2　1.2.I，Table 14.2　1.1.1.J

M10-880 試験：メイン試験

メイン試験での再燃までの期間の中央値は，プラセボ群が 8.3 ヵ月であり，アダリムマブ群では本試験の終了時点で再燃例が被験者の半数未満であったため，推定不能（本試験の最長投与期間の 18 ヵ月を超える）であった。再燃までの期間の投与群間差を推定するため，中央値である 50 パーセンタイルが推定できなかったことから，40 パーセンタイルの値を検討した。その結果，再燃までの期間は，プラセボ群が 4.8 ヵ月，アダリムマブ群が 10.2 ヵ月となり，再燃までの期間で臨床的に意義のある延長が認められた。これより，アダリムマブは，ステロイドの投与量を漸減しつつ，疾患活動性コントロールの維持能を改善した。また，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が再燃までの期間が長く，経時的な眼炎症や視力悪化が少なかった。カプラン・マイヤー曲線でも，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で再燃率での効果が早期（投与 2 週時）に発現し，投与 80 週時まで持続することが示された（図 2.7.3-4，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.1 項）。これより，アダリムマブは，ベースライン時点で非活動性ぶどう膜炎であった患者に対し，ステロイドを漸減しながらもプラセボと比べてより長期間，疾患活動性のコントロールを維持する（経時的な眼炎症や視力悪化が少ない）ことが示された。M10-877 試験とは異なり，M10-880 試験では，ぶどう膜炎の部位及び病因，年齢別の部分集団解析の結果で明確な結論は得られなかったが，信頼区間が重なっていたことから，同様の結果であることが示唆された（M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.4 項）。

M10-877 試験と同様に，事前に定めた再燃基準に該当した数は，アダリムマブ群と比べてプラセボ群の方が多かった（表 2.7.3-32）。再燃に至った要因は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が少なかったことから，再燃の重症度はプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が低かったことが示唆された。投与群間差が最も大きかった再燃の理由は，視力であった（アダリムマブ群：8.7%，プラセボ群：20.7%，表 2.7.3-33）。

アダリムマブは，本試験の対象被験者集団である非感染性ぶどう膜炎の様々な症状に対して有効であった。アダリムマブは主要評価項目の個々の項目（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力）で判定した再燃のリスクを，プラセボ群と比べてそれぞれ 45%（$P = 0.105$），30%（$P = 0.180$），21%（$P = 0.569$）及び 67%（$P = 0.002$）低下した（表 2.7.3-34，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.1 項）。

順位付け副次評価項目 9 項目について，アダリムマブ群とプラセボ群の統計学的有意性を階層的順序に従って検定した。その結果，すべての有効性の順位付け副次評価項目で投与群間に統計学的有意差は認められなかったが，第 8 順位の副次評価項目（VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量）を除いたすべての順位付け副次評価項目で，アダリムマブ群で数値的に改善が認められた（表 2.7.3-38，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.2 項）。これより，アダリムマブでは，プラセボと比べて視力の悪化が少なく，改善する傾向が示された。

本試験では，炎症の程度又は疾患の影響の経時的変化を AUC で示している。AUC が小さいほど，経時的な炎症及び疾患活動性のコントロールが不良であることを示す。アダリムマブ群はプラセボ群と比べて，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード，logMAR 最高矯正視力及び VFQ-25 複合スコアの AUC の平均値が大きく，投与群間で統計学的有意差が認められた（そ

れぞれ $P=0.010$，$P=0.007$，$P=0.009$ 及び $P=0.011$，表 2.7.3-42 及び表 2.7.3-46，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.3 項及び Table 30）。この結果からも，アダリムマブ群の方が再燃までの期間が長く，経時的な眼炎症や視力悪化が少なく，視覚関連機能が改善したという有効性の主要評価項目で示された結果を確認することができた。

寛解を達成した被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下かつ硝子体混濁のグレードが 0.5 以下）及び炎症が認められなかった被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0 かつ硝子体混濁のグレードが 0）の割合は，ベースラインから投与 52 週時まで，投与 4 週時から投与 52 週時まではアダリムマブ群の方が高く，ステロイド休薬後（治験実施計画書に従い，最長で投与 19 週時までに漸減し投与終了）に寛解を達成した被験者及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者の割合は，全体的に投与 20 週時から投与 52 週時まではアダリムマブ群の方が高く，炎症のコントロールが良好であることが示された。しかし，統計学的有意差は一貫して認められず，一部では被験者数が少なかった（表 2.7.3-43 及び表 2.7.3-44，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.3.1 項）。

その他の有効性評価項目でも，アダリムマブは，プラセボと比べて全体的に非活動性の状態を維持する傾向を示した（M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.3 項）。前房内細胞のグレード及び硝子体混濁のグレード（M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.3.1 項），視力（M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.3.2 項），OCT で CRT に基づく黄斑浮腫が認められるまでの期間（M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.3.3 項）及びベースラインと比較した治験終了 / 中止時の CRT の変化率（M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.3.3 項）では，統計学的有意差は認められなかったが，アダリムマブ群で数値的に改善が認められた。視覚関連機能では，ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 スコアの平均変化量の減少は，色覚，周辺視覚及び近見視力による行動を除き，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が小さかった。しかし，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で統計学的に優れた結果が認められた項目は，全体的見え方及び見え方による心の健康のみであった（それぞれ $P=0.003$ 及び $P=0.022$，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.3.4 項）。勤務時間の喪失，勤務中の障害及び活動性の障害といった他の PRO 評価項目では，投与群間で統計学的有意差は認められなかった（M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.3.4 項）。

<u>M10-880 試験：併合解析集団</u>

M10-880 試験の併合解析集団では，主要評価項目，順位付け副次評価項目及びその他の有効性の評価項目でメイン試験と同様の傾向が認められた。メイン試験の結果と同様に，主要評価項目で統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で再燃のリスクが 48%低下し（ハザード比：0.52，95%CI：0.37–0.74，$P<0.001$），主要評価項目の目標を達成した。また，メイン試験の結果と同様に，試験期間中，アダリムマブの効果はプラセボと比べて速やかに発現し，持続性が認められた。再燃までの期間（中央値，ITT 集団）は，プラセボ群（5.6 ヵ月）と比べてアダリムマブ群（18 ヵ月超，本試験の終了時点で，再燃例が被験者の半数未満であったため，推定不能）の方が長かった。併合解析集団での有効性の結果は，メイン試験と同

様の傾向を示したが，異なる結果が数点認められた。詳細を以下に示す。また，M10-880 試験の併合解析集団でのすべての結果の概要は，M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Appendix 16.1__9.4 に示す。

主要評価項目の構成項目：

- 各構成項目（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力。各項目で個別に解析）で判定した再燃までの期間（主要評価項目）を解析した結果，活動性の炎症性病変，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力で判定した再燃のリスクで統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群でそれぞれ 55%（$P = 0.014$），54%（$P = 0.045$）及び 67%（$P = 0.001$）低下した。一方，メイン試験の再燃までの期間で投与群間に統計学的有意差が認められたのは，logMAR 最高矯正視力で判定した場合のみであった。

順位付け副次評価項目：

- 順位付け副次評価項目の 2 項目（第 2 順位及び第 3 順位）では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で名義上の有意水準での有意差が認められ，ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレードの変化量では $P = 0.016$，ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力の変化量では $P = 0.044$ であった。一方，メイン試験では，順位付け副次評価項目の全項目で，投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

<u>M10-880 試験：日本人サブ試験</u>

M10-880 試験の日本人サブ試験では，被験者の多く（19/32 名）は女性であり，韓国系日本人の 1 名を除いた全被験者が日本人であった。年齢は平均で約 47 歳であった。体重，アルコール摂取及び喫煙状況では，プラセボ群とアダリムマブ群との間で差が認められたが，全体的に人口統計学的特性は同様であった。すべての被験者が，非感染性の後部又は汎ぶどう膜炎と診断され，多くの被験者（90.6%）が両眼とも罹患していると診断された。

有効性の主要評価項目である再燃までの期間の解析では，アダリムマブ群で改善が認められ，メイン試験と同じ方向性が示された（ハザード比：0.45，95%CI：0.20–1.03）。再燃までの期間の中央値は，アダリムマブ群が 2.9 ヵ月，プラセボ群が 2.1 ヵ月であった。

日本人サブ試験では，被験者数が少なかったことから，2 つの投与群間の有効性データの比較は限定的であった。

M10-880 試験の日本人サブ試験でのすべての結果の概要は，M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Appendix 16.1__9.3 に示す。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

第 III 相プラセボ対照試験 2 試験の試験対象集団は 2 つの異なる患者集団であったため，本概要では主要な有効性の結果を別々に要約し，2 試験間の比較又は解析は行わなかった。しかし，2 試験の結果の類似点及び相違点については本文中に示す。

2.7.3.3.1 試験対象集団

本概要では，メイン試験（日本人を含まない集団，ITT 集団）の結果及び考察，併合解析集団（メイン試験 + 日本人サブ試験）及び日本人サブ試験の結果の概要を示した。

2.7.3.3.1.1 試験対象集団：メイン試験

第 III 相プラセボ対照試験（M10-877 試験及び M10-880 試験，日本人サブ試験を含む）では，非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎と診断された成人患者を組入れた。両試験には，バードショット網脈絡膜症，VKH，ベーチェット病，サルコイドーシス，多巣性脈絡膜炎，汎ぶどう膜炎及び特発性ぶどう膜炎などの解剖学的亜型及び病因を含む様々なぶどう膜炎疾患が含まれた。これらのぶどう膜炎疾患の中には，ステロイド療法で十分に奏効しないことが知られているものも含まれていた。第 III 相プラセボ対照試験 2 試験で必要とされた組入れ基準は，試験組入れ時の疾患の状態で異なっており，M10-877 試験では活動性，M10-880 試験では非活動性のぶどう膜炎患者であった（表 2.7.3-25 及び表 2.7.3-26）。結果として，この 2 試験の試験対象集団は，異なる患者集団となった。また，試験組入れ時に 2 試験の試験対象集団が受けていたステロイド療法は，種類，用量及び治療期間が異なっていた。活動性ぶどう膜炎の試験対象集団（M10-877 試験）は，スクリーニング前にプレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上，60 mg/日以下のステロイド経口投与を 2 週間以上受けており，スクリーニング時から治験薬投与開始前まで用量は変更しなかった。非活動性ぶどう膜炎の試験対象集団（M10-880 試験）は，治験薬投与開始前にプレドニゾン経口剤換算 10–35 mg/日のステロイド経口投与を受けており，治験薬投与開始前 28 日以内に増量又は 14 日以内に減量しなかった（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］9.3 項及び M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］9.3 項の組入れ基準全一覧を参照）。

M10-877 試験及び M10-880 試験ともに，有効性の主要評価項目は再燃までの期間であり，M10-877 試験では投与 6 週時以降，M10-880 試験では投与 2 週時以降に再燃により本試験を中止した被験者は，治験薬の早期中止例には含めなかった。再燃と判定されず，投与 80 週時まで完了した被験者，又は再燃例が予定例数に達したため，本試験を終了しなければならなかった被験者は，試験完了例として取り扱った。

M10-877 試験（メイン試験）に組入れた全被験者 217 名は，活動性かつ非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎患者であった。再燃と判定されず本試験を完了した被験者は合計 48 名であり，内訳はプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が多かった。再燃により本試験を中止した被験者は合計 144 名であり，内訳はプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が少なかった。本

試験の早期中止例は合計 25 名（11.5%）であり，内訳はプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が多かった（表 2.7.3-7，全解析対象集団：表 2.7.3-23）。

M10-880 試験（メイン試験）に組入れた全被験者 226 名は，非活動性かつ非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎患者であった。再燃と判定されず本試験を完了した被験者は合計 90 名であり，内訳はプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が多かった。再燃により本試験を中止した被験者は合計 106 名であり，内訳はプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が少なかった。本試験の早期中止例は合計 30 名（13.3%）であり，内訳はアダリムマブ群と比べてプラセボ群の方が多かった（表 2.7.3-7，全解析対象集団：表 2.7.3-23）。

M10-877 試験及び M10-880 試験（メイン試験）ともに，最も多く認められた中止理由は有害事象であった。

表 2.7.3-7. 被験者の内訳（M10-877 試験及び M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団）

	ITT 集団，n					
	活動性ぶどう膜炎患者 (M10-877 試験)			非活動性ぶどう膜炎患者 (M10-880 試験)		
被験者の内訳	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	合計 N = 217	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	合計 N = 226
投与 80 週時まで完了	4	12	16	17	30	47
投与 80 週時以前に完了[a]	12	20	32	17	26	43
再燃	84	60	144	61	45	106
	ITT 集団，n (%)			ITT 集団，n (%)		
治験薬（プラセボ / アダリムマブ）投与の早期中止	7 (6.5)	18 (16.4)	25 (11.5)	16 (14.4)	14 (12.2)	30 (13.3)
中止理由[b]						
有害事象	3 (2.8)	10 (9.1)	13 (6.0)	7 (6.3)	10 (8.7)	17 (7.5)
効果不十分	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.4)	3 (2.7)	0	3 (1.3)
同意撤回	0	2 (1.8)	2 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.7)	5 (2.2)
追跡不能	0	4 (3.6)	4 (1.8)	3 (2.7)	0	3 (1.3)
その他[c]	3 (2.8)	5 (4.5)	8 (3.7)	3 (2.7)	2 (1.7)	5 (2.2)

a. 再燃例数が目標に達したため，本試験を中止しなければならなかった被験者。

b. 治験薬（プラセボ / アダリムマブ）の投与中止例で複数の中止理由が報告された場合は，それぞれの中止理由を計数した。このため，各中止理由の合計被験者数が全体の中止した被験者数を上回る場合がある。

c. 「その他」の中止理由には，有害事象，効果不十分，同意撤回及び追跡不能を除くすべての中止理由を含めた。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.1__1.1.M，Table 14.1__2.1.1.M，M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.1__1.1.M，Table 14.1__2.1.1.M

2.7.3.3.1.1.1 ベースラインの疾患特性：メイン試験

M10-877 試験及び M10-880 試験では，ベースラインの疾患特性はアダリムマブ群とプラセボ群でおおむね同様であった（表 2.7.3-25）。M10-877 試験のベースラインの疾患特性は活動性かつ非感染性ぶどう膜炎患者の特性を反映しており（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.2.3 項），M10-880 試験のベースラインの疾患特性は非活動性かつ非感染性ぶどう膜炎患者の特性を反映していた（M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.2.3 項）。

各試験の組入れ基準から予測されたとおり，疾患特性カテゴリーのベースライン値は M10-880 試験と比べて M10-877 試験の方が高く，ベースラインの炎症の程度（前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード，炎症性の脈絡網膜病変及び網膜血管病変など）を反映していた（表 2.7.3-25）。M10-877 試験及び M10-880 試験では，全被験者が 4–5 ヵ月以内にステロイドを漸減終了する予定であったため，ベースラインの疾患活動性の程度は，再燃率，再燃までの期間及び投与群間の再燃を示すカプラン・マイヤー曲線の分離度に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

2.7.3.3.1.1.2 病歴：メイン試験

M10-877 試験及び M10-880 試験でのぶどう膜炎の診断結果及び病歴は，アダリムマブ群とプラセボ群でおおむね偏りはなかった（表 2.7.3-26）。各試験では，ぶどう膜炎の種類，罹患期間又は再燃（直近の再燃からの期間，現在の再燃の持続期間又は直近の再燃時のプレドニゾン投与量を含む）について，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。ぶどう膜炎の診断日からの期間の平均値及び中央値は，両群とも M10-877 試験と比べて M10-880 試験の方が長かった。試験固有の組入れ基準から予測されたように，M10-877 試験の被験者（ベースラインで活動性ぶどう膜炎）の過去 12 ヵ月のぶどう膜炎の再燃回数は，M10-880 試験の被験者よりも多かった。M10-880 試験の被験者はベースライン時に非活動性であったため，現在の再燃の持続期間の項目は該当しなかった。両試験ともに，ぶどう膜炎の内訳は，汎ぶどう膜炎，後部ぶどう膜炎，中間部ぶどう膜炎の順に多かった。また，ぶどう膜炎の病因には同様の傾向がみられ，特発性ぶどう膜炎の割合が最も高かった。

2.7.3.3.1.1.3 治療薬：メイン試験

第 III 相プラセボ対照試験 2 試験の治験実施計画書で規定した治験薬（アダリムマブ，プラセボ及びプレドニゾン［漸減終了］），前治療薬及び併用薬については，2.7.3.1.1 項（図 2.7.3-1 及び図 2.7.3-2）及び個々の CSR（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-2］9.4 項及び M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］9.4 項）に記載した。試験実施前及び実施中に使用する予定であった治療薬の用法・用量に関する両試験の主な相違点は以下のとおりであった。

M10-877 試験

- スクリーニング前にプレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上，60 mg/日以下のステロイド経口剤を 2 週間以上投与し，スクリーニング時から治験薬投与開始前まで，用量を変更しなかった。
- 治験薬の投与開始とともに，プレドニゾン 60 mg/日を投与し，その後，治験実施計画書で規定した減量スケジュールに従い，投与 15 週時までに投与を漸減終了することとした。

M10-880 試験

- プレドニゾン経口剤換算 10–35 mg/日のステロイド経口剤を投与し，治験薬投与開始前 28 日以内に増量及び 14 日以内に減量しなかった。
- 治験実施計画書で規定したプレドニゾンの減量スケジュールに従い，プレドニゾンの漸減を投与 2 週時から開始し，最長で投与 19 週時までに投与を漸減終了することとした。

治療薬の詳細（プレドニゾンの投与及び漸減，前治療薬，ぶどう膜炎関連の前治療薬，併用薬及び点眼ステロイドの投与を含む）は，M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1，11.2.4 項）及び M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2，11.2.4 項）に示す。

M10-877 試験及び M10-880 試験で報告された前治療薬，ぶどう膜炎関連の前治療薬，併用薬及び点眼ステロイドの使用状況では，投与群間で同様の傾向が認められた。

第 III 相プラセボ対照試験 2 試験では，治療薬の投与について治験実施計画書からの逸脱が認められた（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］10.2 項及び M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］10.2 項）。しかし，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（ICH）の規定に該当する逸脱（プレドニゾンの投与方法又は用量が不適切）の有無を因子とした部分集団解析では，プレドニゾン初期バースト / 漸減に関する逸脱は，有効性の主要評価項目の結果の解釈に影響を及ぼさないことが示された。更に，試験期間中の併用禁止薬であるステロイド又は免疫抑制剤に関する逸脱について，アダリムマブ群とプラセボ群との間で不均衡は認められなかった。点眼ステロイドの投薬遵守率の平均値は，M10-877 試験ではアダリムマブ群が 141.8%，プラセボ群が 110.5%，M10-880 試験ではアダリムマブ群が 132.3%，プラセボ群が 110.7%であった。しかし，ベースラインの点眼ステロイド使用の有無を因子とした部分集団解析では，両試験とも，有効性の主要解析に対する影響は認められなかった。また，免疫抑制剤については，ベースラインの免疫抑制剤使用の有無で調整した有効性の主要解析の感度分析及びベースラインの免疫抑制剤使用の有無を因子とした部分集団解析を行った結果，両試験とも有効性の主要解析に対する影響は認められなかった。

2.7.3.3.1.1.4 治験薬への曝露及び治療遵守状況：メイン試験

投与期間の平均値及び中央値は，M10-877 試験及び M10-880 試験とも，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が長かった（表 2.7.3-48）。

活動性ぶどう膜炎患者（M10-877 試験）

プラセボ群及びアダリムマブ群での投薬遵守率の平均値は，両群とも 91%を超えていた。また，プレドニゾン経口剤漸減の遵守率の平均値は，両群とも 97%を超えていた。投薬遵守率が 100%を超えていた理由は，期間内にステロイド漸減が完了しなかったか，被験者が漸減スケジュールに従って割付けられた投与量よりも高用量を服用したことによるものであった（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.3 項）。

非活動性ぶどう膜炎患者（M10-880 試験）

プラセボ群及びアダリムマブ群の投薬遵守率の平均値は，両群とも 92%を超えていた。また，プレドニゾン経口剤漸減の遵守率の平均値は，両群とも 98%以上であった。投薬遵守率が 100%を超えていた理由は，期間内にステロイド漸減が完了しなかったか，被験者が漸減スケジュールに従って割付けられた投与量よりも高用量を服用したことによるものであった（M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.3 項）。

2.7.3.3.1.2　試験対象集団：併合解析集団

M10-877 試験：併合解析集団

M10-877 試験には合計 239 名を組入れ，ランダムに割付けた。実施医療機関 2 施設の 6 名を ITT 集団から除外したため，ITT 集団は 233 名（プラセボ群：115 名，アダリムマブ群：118 名）であった。被験者の多くは白人（74.7%）で女性（57.9%）であり，年齢は平均で約 43 歳であった。

投与群間の統計学的比較を行ったベースラインの疾患特性では，疾患活動性で投与群間に統計学的有意差は認められなかった（表 2.7.3-25）。この結果は，SF-36 の体の痛み（ベースラインの平均値がプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が高かった）及び EQ VAS（ベースラインの平均値がアダリムマブ群と比べてプラセボ群の方が高かった）で統計学的有意差が認められたメイン試験とは異なっていた。すべての被験者が非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎と診断され，多くの被験者（90.6%）が両眼とも罹患していると診断された（表 2.7.3-26）。併合解析集団の全結果の詳細を，M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1__9.4 の 11.2.3 項に示す。

M10-877 試験のプレドニゾンの使用及び漸減，前治療薬，ぶどう膜炎関連の前治療薬，併用薬及び点眼ステロイドを含む治療薬の詳細を，M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1__9.4 の 11.2.4 項に示す。

投与期間の平均値及び中央値は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が長かった（表 2.7.3-48）。更に，曝露期間の後半の投与間隔，特に 505 日以上の被験者の割合がプラセボ

群と比べてアダリムマブ群の方が高かったため，アダリムマブ群での投与期間の平均値及び中央値がより長くなったと考えられた。

M10-877 試験の併合解析集団での試験対象集団，病歴，治療薬及び治験薬への曝露状況の詳細を，M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1__9.4 の 11.2 項に示す。

M10-880 試験：併合解析集団

M10-880 試験には合計 261 名（プラセボ群：130 名，アダリムマブ群：131 名）を組入れ，ランダムに割付けた。実施医療機関 2 施設の 3 名を ITT 集団から除外したため，ITT 集団は 258 名（プラセボ群：127 名，アダリムマブ群：131 名）であった。

被験者の多くは白人で女性であり，年齢は平均 43.1 歳であった。すべての被験者が非感染性の中間部，後部，汎ぶどう膜炎又は中間部 / 後部ぶどう膜炎と診断され，多くの被験者（95.0%）が両眼とも罹患していると診断された。投与群間の統計学的比較を行ったベースラインの疾患特性では，仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（以下「WPAI-SHP」）の活動性の障害（$P = 0.004$）及び VFQ-25 の色覚（$P = 0.038$）で，プラセボ群と比べてアダリムマブ群でベースラインの平均値が高かったことを除き，疾患活動性で投与群間に統計学的有意差は認められなかった。この結果は，日常役割機能（精神）のコンポーネント（$P = 0.023$）及び VFQ-25 の色覚（$P = 0.027$）でプラセボ群と比べてアダリムマブ群でベースラインの平均値が統計学的に有意に高かったメイン試験での結果とは異なっていた。併合解析集団の全結果の詳細を，M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Appendix 16.1__9.4 の 11.2.3 項に示す。

併合解析集団とメイン試験では，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はおおむね同様であり（表 2.7.3-24 及び表 2.7.3-25），有効性及び安全性の結果でも同様の結果を示した。

M10-880 試験のプレドニゾンの使用及び漸減，前治療薬，ぶどう膜炎関連の前治療薬，併用薬及び点眼ステロイドを含む治療薬の詳細を，M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Appendix 16.1__9.4 の 11.2.3 項に示す。

投与期間の平均値及び中央値は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が長かった（表 2.7.3-48）。更に，曝露期間の後半の投与間隔，特に 505 日以上の被験者の割合がプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が高かったため，アダリムマブ群での投与期間の平均値及び中央値がより長くなったと考えられた。

M10-880 試験の併合解析集団での試験対象集団，病歴，治療薬及び治験薬への曝露状況の詳細を，M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Appendix 16.1__9.4 の 11.2 項に示す。

2.7.3.3.1.3 試験対象集団：日本人サブ試験

M10-877 試験：日本人サブ試験

M10-877 試験はメイン試験が終了した時点で日本人サブ試験も終了したため，目標被験者数は 32 名であったが，実際に国内で組入れられ，ランダムに割付けられた被験者は合計 16 名であった。

被験者の大部分（11/16 名）は女性であり，全被験者が日本人であった。年齢は平均 50.88 歳であった。人口統計学的特性，病歴，ぶどう膜炎の病歴又はベースラインの疾患特性で投与群間に臨床的に意義のある差は認められなかった（表 2.7.3-25）。すべての被験者が，非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎と診断され，多くの被験者（87.5%）が両眼とも罹患していると診断された（表 2.7.3-26）。日本人サブ試験の全結果の詳細を，M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1__9.3 の 11.2.3 項に示す。

治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）の初回投与日以前に投与され，治験薬の初回投与日までに投与を中止する必要がない治療薬を前治療薬と定義した。治験実施計画書の規定により，治験薬の初回投与日以前に投与を中止する必要がある治療薬をぶどう膜炎関連の前治療薬と定義した。また，治験薬の初回投与日前から投与開始し，それ以降も継続投与している治療薬，又は治験薬の初回投与日以降かつ最終投与後 14 日までに投与開始した治療薬（初期の点眼ステロイドの漸減を除く）を併用薬と定義した。日本人サブ試験では，全被験者が前治療薬，ぶどう膜炎関連の前治療薬又は併用薬を使用していた。M10-877 試験の日本人サブ試験でのプレドニゾンの使用及び漸減，前治療薬，ぶどう膜炎関連の前治療薬，併用薬及び点眼ステロイドを含む治療薬の詳細を，M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1__9.3 の 11.2.4 項に示す。

投与期間の平均値及び中央値は，アダリムマブ群と比べてプラセボ群の方が長かった（表 2.7.3-48）。プラセボ群では曝露期間が 505 日以上であった被験者が 1 名認められたため，プラセボ群での投与期間の平均値及び中央値が長くなったと考えられた。日本人サブ試験では，この 1 名（被験者番号 1400702）で数値的に異なる結果が認められ，スミルノフ・グラブスの棄却値検定により外れ値であることが確認された。

M10-877 試験の日本人サブ試験での試験対象集団，病歴，治療薬及び治験薬への曝露状況の詳細を，M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1__9.3 の 11.2 項に示す。

M10-880 試験：日本人サブ試験

M10-880 試験では，計画通りに国内で合計 32 名（プラセボ群：16 名，アダリムマブ群：16 名）を組入れ，有効性及び安全性解析の対象とした。被験者の多く（59.4%）は女性であり，韓国系日本人の 1 名を除いた全被験者が日本人であった。年齢は平均で約 47 歳であった。人口統計学的特性，病歴，ぶどう膜炎の病歴及びベースラインの疾患特性では，投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった（表 2.7.3-25）。すべての被験者が，非感染性の後部又は汎ぶどう膜炎と診断され，多くの被験者（90.6%）が両眼とも罹患していると診断された（表 2.7.3-26）。また，多くの被験者（84%）では，ベースライン時に CRT に基づく黄斑浮腫の徴候（いずれか片眼）は認められなかった。日本人サブ試験の全結果の詳細を，M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Appendix 16.1__9.3 の 11.2.3 項に示す。

治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）の初回投与日以前に投与され，治験薬の初回投与日までに投与を中止する必要がない治療薬を前治療薬と定義した。治験実施計画書の規定により，治験薬の初回投与日以前に投与を中止する必要がある治療薬をぶどう膜炎関連の前治療薬と定義した。また，治験薬の初回投与日前から投与開始し，それ以降も継続投与している治療薬，

又は治験薬の初回投与日以降かつ最終投与後 14 日までに投与開始した治療薬（初期の点眼ステロイドの漸減を除く）を併用薬と定義した。日本人サブ試験では，全被験者が前治療薬，ぶどう膜炎関連の前治療薬又は併用薬を使用していた。M10-880 試験のプレドニゾンの使用及び漸減，前治療薬，ぶどう膜炎関連の前治療薬，併用薬及び点眼ステロイドを含む治療薬の詳細を，M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Appendix 16.1__9.3 の 11.2.4 項に示す。

投与期間の平均値及び中央値は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が長かった（表 2.7.3-48）。

M10-880 試験の日本人サブ試験での試験対象集団，病歴，治療薬及び治験薬への曝露状況の詳細を，M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Appendix 16.1__9.3 の 11.2 項に示す。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

全有効性試験の結果は，メイン試験（2.7.3.3.2.1 項），併合解析集団（2.7.3.3.2.2 項）及び日本人サブ試験（2.7.3.3.2.3 項）の順に示す。

プラセボ対照試験 2 試験のデザインは類似していたが，試験対象集団は異なっていた（M10-877 試験：活動性かつ非感染性ぶどう膜炎患者，M10-880 試験：非活動性かつ非感染性ぶどう膜炎患者）。このため，両試験間で有効性の結果の直接比較は行わなかった。

2.7.3.3.2.1 全有効性試験の結果の比較検討：メイン試験

第 III 相プラセボ対象試験 2 試験（M10-877 試験及び M10-880 試験）の個々の結果より，アダリムマブは非感染性ぶどう膜炎患者における疾患コントロールの達成又は維持に有効であることが示された。

2.7.3.3.2.1.1 主要評価項目：メイン試験

M10-877 試験及び M10-880 試験は，いずれも主要評価項目の目標を達成した。両試験とも，ぶどう膜炎に対して臨床的に意義のある転帰を取り入れた複合評価項目である再燃までの期間で，臨床的に意義のある延長が認められた。

ベースラインで活動性であった被験者における結果の概要（M10-877 試験）：

- 再燃のリスクは，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で 50%低下した。
- 再燃までの期間で，臨床的に意義のある延長が認められた。
- アダリムマブは，非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎患者に対し，経時的に炎症を軽減させ，視力悪化を軽減させることにより，疾患活動性コントロールの達成及び維持で有意な改善を示した。
- カプラン・マイヤー曲線の乖離が投与 6 週時から認められたことから，アダリムマブの効果が早期に発現することが示唆された。また，投与 80 週時まで乖離した状態が持続した。

- アダリムマブ群では，再燃に至った要因がプラセボ群と比べて少なかったことから，再燃の重症度はアダリムマブ群の方がおおむね低かったことが示された。

ベースラインで非活動性であった被験者における結果の概要（M10-880 試験）：

- 再燃のリスクは，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で 43%低下した。
- 再燃までの期間で，臨床的に意義のある延長が認められた。
- アダリムマブは，ステロイド依存性の非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎患者に対してステロイドの使用を節約できる効果を示し，疾患活動性のコントロールを維持しつつ，ステロイドを漸減する能力を改善した。
- カプラン・マイヤー曲線の乖離が投与 2 週時から認められたことから，アダリムマブの効果が早期に発現することが示唆された。また，投与 80 週時まで乖離した状態が持続した。
- アダリムマブ群では，再燃に至った要因がプラセボ群と比べて少なかったことから，再燃の重症度はアダリムマブ群の方がおおむね低かったことが示された。

<u>活動性ぶどう膜炎患者（M10-877 試験）</u>

投与 6 週時以降の再燃までの期間の解析では，再燃のリスクがプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 50%低下した（ハザード比：0.50，95%CI：0.36–0.70，$P < 0.001$，表 2.7.3-8）。これより，アダリムマブは疾患活動性のコントロールの達成及び維持に有効であることが示された。再燃までの期間では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で臨床的に意義のある延長が認められ，経時的な眼炎症及び / 又は視力悪化も少なかった。カプラン・マイヤー曲線では，再燃率に対する効果がプラセボ群と比べてアダリムマブ群で早期に発現し，持続したことが示された（図 2.7.3-3）。再燃までの期間の中央値は，アダリムマブ群が 5.6 ヵ月，プラセボ群が 3.0 ヵ月であり，アダリムマブ群の方が長かった（ITT 集団）。アダリムマブの効果は，ぶどう膜炎の部位及び病因，年齢で差はなかった（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.4 項）。

表 2.7.3-8. 投与 6 週時以降の再燃までの期間（M10-877 試験，ITT 集団）

解析 投与群	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間 の中央値 (月)	ハザード比	ハザード比 の 95%CI	*P* 値
主要解析 (ITT 集団)						
プラセボ群	107	84 (78.5)	3.0			
アダリムマブ群	110	60 (54.5)	5.6	0.50[b]	0.36, 0.70	< 0.001[c]
ベースラインの免疫抑制剤の使用状況で補正 (ITT 集団)						
プラセボ群	107	84 (78.5)	3.0			
アダリムマブ群	110	60 (54.5)	5.6	0.50[a]	0.36, 0.70	< 0.001[d]

注：投与 6 週時以降の再燃をイベントとして集計した。再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群及びベースラインの免疫抑制剤の使用状況を因子とした比例ハザード回帰でのハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

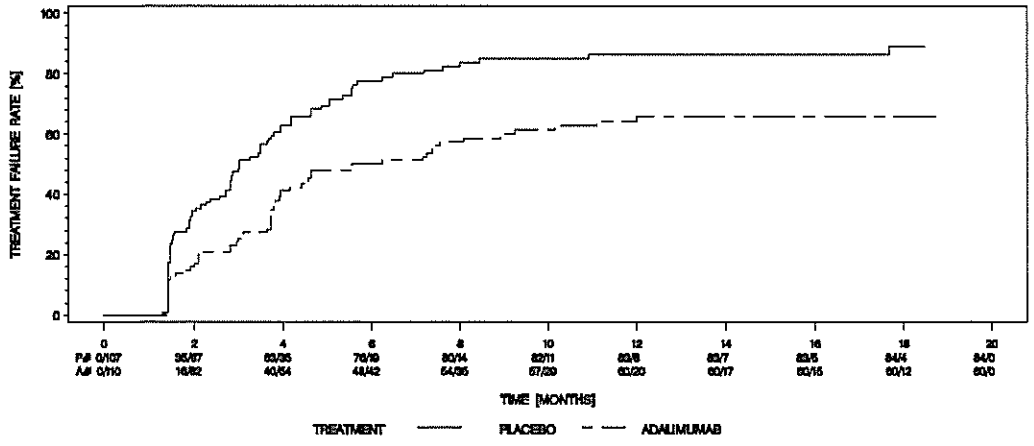
b. 投与群を因子とした比例ハザード回帰でのハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

c. ログランク検定による両側 *P* 値。

d. 投与群及びベースラインの免疫抑制剤の使用状況を因子とした比例ハザード回帰での両側 *P* 値。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__1.1.1.M，Table 14.2__1.2.M

図 2.7.3-3. 投与 6 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団）



NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Figure14.2__1.1.4.M

非活動性ぶどう膜炎患者（M10-880 試験）

投与 2 週時以降の再燃までの期間の解析では，再燃のリスクがプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 43%低下した（ハザード比：0.57，95%CI：0.39–0.84，$P = 0.004$，表 2.7.3-9）。再燃までの期間の中央値は，プラセボ群で 8.3 ヵ月であり，アダリムマブ群では本試験の終了時点で再燃例が被験者の半数未満であったため，推定不能（本試験の最長投与期間の 18 ヵ月を超える）であった。アダリムマブは，ステロイドの投与量を漸減しつつ，疾患活動性のコントロールの維持能を改善した。また，再燃までの期間はプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が長く，経時的な眼炎症及び / 又は視力悪化が少なかった。カプラン・マイヤー曲線でも，再燃率での効果がプラセボ群と比べてアダリムマブ群で早期に発現し，持続したことが示された（図 2.7.3-4）。再燃までの期間の投与群間差を推定するため，中央値である 50 パーセンタイルが推定できなかったことから，40 パーセンタイルの値を検討した。その結果，再燃までの期間は，プラセボ群が 4.8 ヵ月，アダリムマブ群が 10.2 ヵ月であった。M10-877 試験とは異なり，M10-880 試験では，ぶどう膜炎の部位及び病因，年齢別の部分集団解析の結果で明確な結論は得られなかったが，信頼区間が重なっていたことから，同様の結果であることが示唆された（M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.4 項）。

表 2.7.3-9.　投与 2 週時以降の再燃までの期間（M10-880 試験，ITT 集団）

解析 投与群	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間 の中央値（月）	ハザード比	ハザード比 の 95%CI	*P* 値
主要解析 (ITT 集団)						
プラセボ群	111	61 (55.0)	8.3			
アダリムマブ群	115	45 (39.1)	NE	0.57[a]	0.39, 0.84	0.004[b]
ベースラインの免疫抑制剤の使用状況で補正 (ITT 集団)						
プラセボ群	111	61 (55.0)	8.3			
アダリムマブ群	115	45 (39.1)	NE	0.58[c]	0.39, 0.85	0.005[d]

NE＝ 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。

注：投与 2 週時以降の再燃をイベントとして集計した。再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰でのハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

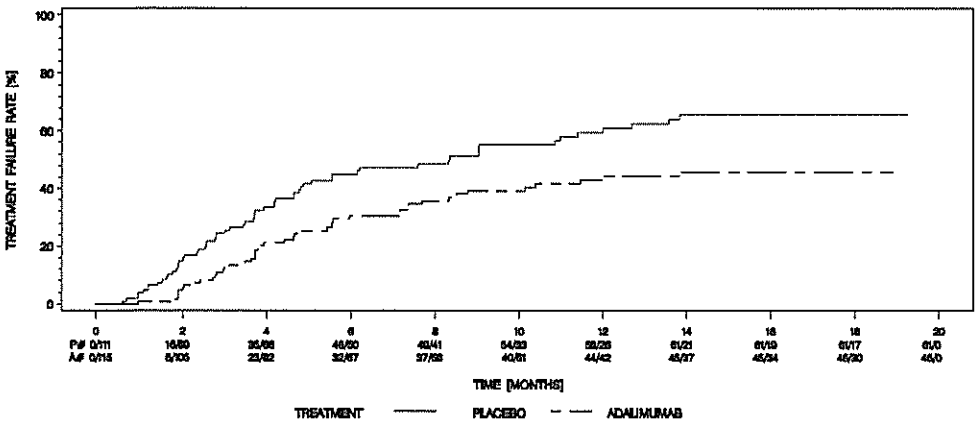
b. ログランク検定による両側 *P* 値。

c. 投与群及びベースラインの免疫抑制剤の使用状況を因子とした比例ハザード回帰でのハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

d. 投与群及びベースラインの免疫抑制剤の使用状況を因子とした比例ハザード回帰での両側 *P* 値。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2__1.1.1.M，Table 14.2__1.2.M

図 2.7.3-4. 投与 2 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団）



NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Figure 14.2__1.1.4.M

アダリムマブ群は，プラセボ群と比べて再燃のリスクが低いだけでなく，再燃基準に該当した数も少なかった。M10-877 試験及び M10-880 試験では，事前に規定した再燃基準に該当した数がアダリムマブ群と比べてプラセボ群の方が多かった（表 2.7.3-10 及び表 2.7.3-11，再燃基準の定義は表 2.7.3-1 を参照）。再燃に至った要因は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が少なかったことから，再燃の重症度はプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が低かったことが示唆された。

表 2.7.3-10. 投与 6 週時以降の再燃基準に該当した数（M10-877 試験，ITT 集団）

該当数 投与群	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)
主要解析 (ITT 集団)					
プラセボ群	23 (21.5)	53 (49.5)	19 (17.8)	10 (9.3)	2 (1.9)
アダリムマブ群	50 (45.5)	43 (39.1)	14 (12.7)	3 (2.7)	0

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）11.4.1.1 項 Table 14.2__1.1.2.M

表 2.7.3-11. 投与 2 週時以降の再燃基準に該当した数（M10-880 試験，ITT 集団）

該当数 投与群	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)
主要解析 (ITT 集団)					
プラセボ群	50 (45.0)	44 (39.6)	14 (12.6)	3 (2.7)	0
アダリムマブ群	70 (60.9)	32 (27.8)	11 (9.6)	2 (1.7)	0

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）11.4.1.1 項 Table 14.2 1.1.2.M

2.7.3.3.2.1.2 主要評価項目の構成項目：メイン試験

M10-877 試験及び M10-880 試験では，アダリムマブは，非感染性ぶどう膜炎の様々な症状（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力）に対して有効であった。

活動性のぶどう膜炎患者（M10-877 試験）

再燃（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード又は logMAR 最高矯正視力の低下で定義）が認められた被験者の割合では，投与群間で統計学的有意差が認められ，アダリムマブはぶどう膜炎の個々の症状が発現するリスクの低下に有効であることが示された。アダリムマブは，炎症に関連する個々の要因（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード及び硝子体混濁のグレード）で判定した再燃までの期間の解析で，再燃のリスクを，プラセボ群と比べてそれぞれ 62%（$P = 0.001$），49%（$P = 0.010$）及び 68%（$P < 0.001$）低下させた（表 2.7.3-12，図 2.7.3-5，図 2.7.3-6 及び図 2.7.3-7）。主要評価項目の判定に用いた 4 つ目の項目（logMAR 最高矯正視力，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］9.8.2.3 項）についても事後解析を行い，再燃までの期間及び再燃率（95%CI を含む）を算出した。主要評価項目の視力の構成項目（logMAR 最高矯正視力）で判定した再燃までの期間の解析では，再燃のリスクで投与群間に統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で 44%低下した（$P = 0.040$，表 2.7.3-12 及び図 2.7.3-8）。

疾患活動性がコントロールされていた（新たな活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下，硝子体混濁のグレードが 0.5 以下かつ最善値と比較して logMAR 最高矯正視力で 15 文字分以上の悪化が認められない状態と定義）被験者の割合は，投与 1 週時ではアダリムマブ群と比べてプラセボ群の方が数値的に高く，投与 4 週時ではプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が数値的に高かった。投与 1 週時又は投与 4 週時では，投与群間に統計学的有意差は認められなかった（事後解析，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.3.1 項）。

表 2.7.3-12. 主要評価項目（再燃までの期間）の構成項目（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団）

評価項目 投与群	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間 の中央値 (月)	ハザード 比 [a]	ハザード 比の 95%CI[b]	*P* 値 [c]
活動性の炎症性病変						
ITT 集団 (N = 217)						
プラセボ群	107	29 (27.1)	8.0			
アダリムマブ群	110	17 (15.5)	NE[d]	0.38	0.21, 0.69	0.001
ベースラインで活動性の炎症性病変が認められた被験者 (N = 143)						
プラセボ群	63	25 (39.7)	5.3			
アダリムマブ群	80	17 (21.3)	NE[d]	0.36	0.19, 0.68	< 0.001
前房内細胞のグレード						
ITT 集団 (N = 217)						
プラセボ群	107	34 (31.8)	NE[d]			
アダリムマブ群	110	24 (21.8)	NE[d]	0.51	0.30, 0.86	0.010
ベースラインで前房内細胞のグレードが 1 以上であった被験者 (N = 86)						
プラセボ群	42	20 (47.6)	4.2			
アダリムマブ群	44	19 (43.2)	7.4	0.50	0.26, 0.96	0.032
硝子体混濁のグレード						
ITT 集団 (N = 217)						
プラセボ群	107	39 (36.4)	6.2			
アダリムマブ群	110	16 (14.5)	NE[d]	0.32	0.18, 0.58	< 0.001
ベースラインで硝子体混濁のグレードが 1 以上であった被験者 (N = 149)						
プラセボ群	72	33 (45.8)	5.7			
アダリムマブ群	77	15 (19.5)	NE[d]	0.36	0.19, 0.66	< 0.001
ベースラインで硝子体混濁のグレードが 2 以上であった被験者 (N = 107)						
プラセボ群	52	26 (50.0)	5.6			
アダリムマブ群	55	11 (20.0)	NE[d]	0.32	0.15, 0.64	< 0.001
logMAR 最高矯正視力						
ITT 集団 (N = 217)						
プラセボ群	107	27 (25.2)	10.9			
アダリムマブ群	110	23 (20.9)	NE[d]	0.56	0.32, 0.98	0.040

注：特定の項目により投与 6 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

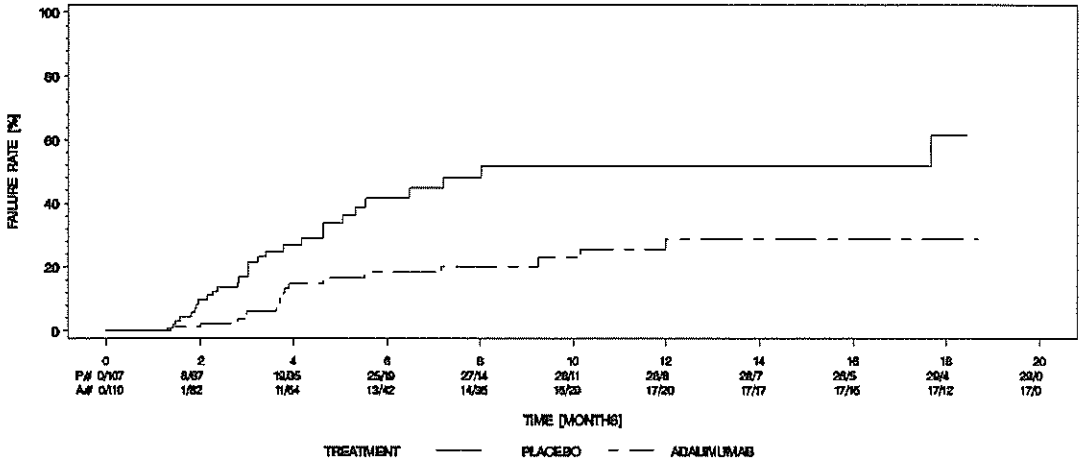
b. ハザード比の 95%CI。

c. ログランク検定による両側 P 値。

d. NE＝推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__6.1.1.M, Table14.2__6.2.1.M, Table 14.2__6.3.1.M, Table 14.2__6.4.1.M, Table 14.2__6.5.1.M, Table 14.2__6.6.1.M, Table 14.2__6.7.1.M, Table 14.2__6.8.1.M.PH

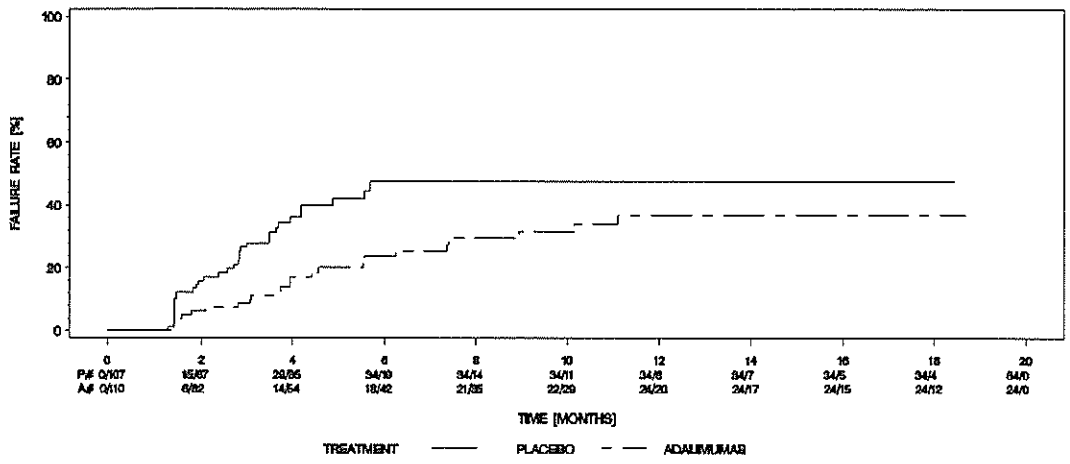
図 2.7.3-5. 活動性の炎症性病変で判定した再燃までの期間（主要評価項目）のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団）



NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Figure 4

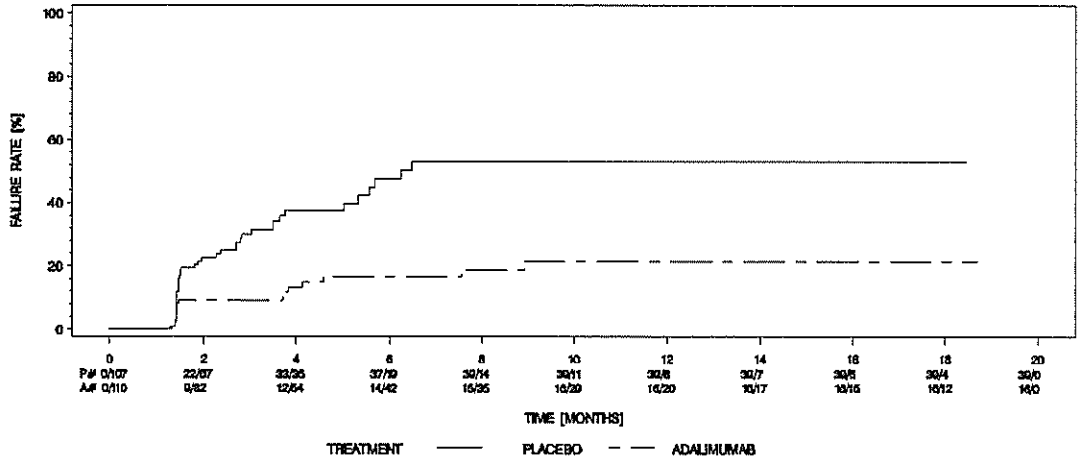
図 2.7.3-6. 前房内細胞のグレードで判定した再燃までの期間（主要評価項目）のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団）



NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/ NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/ NUMBER AT RISK)

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Figure 5

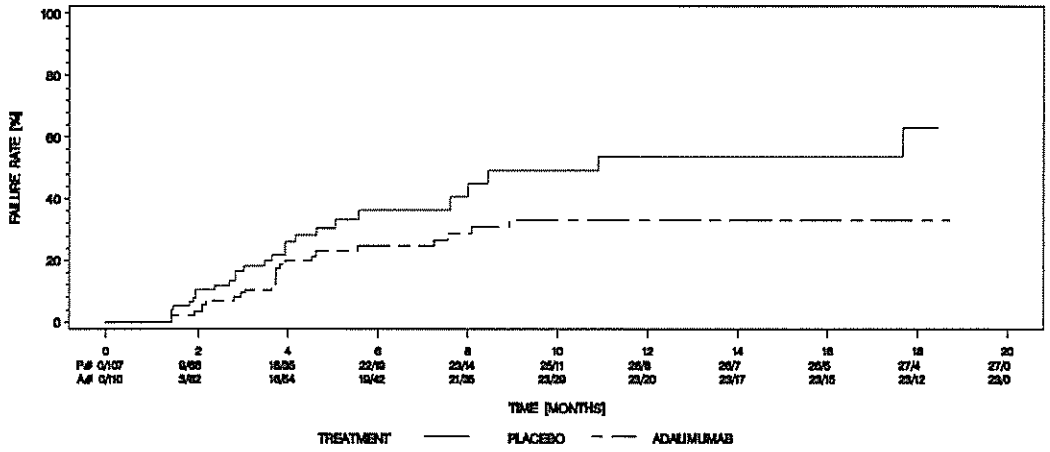
図 2.7.3-7. 硝子体混濁のグレードで判定した再燃までの期間（主要評価項目）のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団）



NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/ NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/ NUMBER AT RISK)

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Figure 6

図 2.7.3-8. logMAR 最高矯正視力で判定した再燃までの期間（主要評価項目）のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団，事後解析）



NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Figure 7

非活動性ぶどう膜炎患者（M10-880 試験）

試験組入れ時に非活動性ぶどう膜炎であった被験者の結果は，試験組入れ時に活動性ぶどう膜炎であった被験者（M10-877 試験）の結果と同様の傾向を示したことから，アダリムマブは，活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード又は logMAR 最高矯正視力の低下で再燃が認められた被験者の割合を低下させるのに有効であることが示された。

本試験対象集団は，ベースライン時又はステロイドの漸減中にも高い疾患活動性を示さなかったため，主要評価項目の炎症関連項目で再燃と判定される程度の炎症は発現しなかった可能性が考えられた。同様に，この炎症関連の 3 項目では投与群間で数値的な差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が改善を示したが，統計学的有意差は認められなかった。活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード及び硝子体混濁のグレードで判定した再燃のリスクは，プラセボ群と比べてアダリムマブ群でそれぞれ 45%（$P = 0.105$），30%（$P = 0.180$）及び 21%（$P = 0.569$）低下した（表 2.7.3-13）。

一方，無症状の炎症により生じる累積損傷により，経時的に重大な視力障害を引き起こすおそれがあることから，logMAR 最高矯正視力で判定した再燃のリスクで，投与群間に統計学的有意差が認められた理由が説明できると考えられた。再燃のリスクは，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で 67%低下した（$P = 0.002$，表 2.7.3-13）。

表 2.7.3-13. 主要評価項目（再燃までの期間）の構成項目（M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団）

評価項目 投与群	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間の中央値 (月)	ハザード比 [a]	95%CI[b]	*P* 値 [c]
活動性の炎症性病変						
ITT 集団 (N = 226)						
プラセボ群	111	17 (15.3)	NE[d]			
アダリムマブ群	115	12 (10.4)	NE[d]	0.55	0.26, 1.15	0.105
前房内細胞のグレード						
ITT 集団 (N = 226)						
プラセボ群	111	30 (27.0)	NE[d]			
アダリムマブ群	115	27 (23.5)	NE[d]	0.70	0.42, 1.18	0.180
硝子体混濁のグレード						
ITT 集団 (N = 226)						
プラセボ群	111	11 (9.9)	NE[d]			
アダリムマブ群	115	11 (9.6)	NE[d]	0.79	0.34, 1.81	0.569
logMAR 最高矯正視力						
ITT 集団 (N = 226)						
プラセボ群	111	23 (20.7)	NE[d]			
アダリムマブ群	115	10 (8.7)	NE[d]	0.33	0.16, 0.70	0.002

注：特定の項目により投与 2 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ハザード比の 95%CI。

c. ログランク検定による両側 *P* 値。

d. NE = 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2__6.1.1.M，Table 14.2__6.2.1.M，Table 14.2__6.3.1.M，Table 14.2__6.4.1.M

2.7.3.3.2.1.3 順位付け副次評価項目：メイン試験

順位付け副次評価項目 9 項目について，M10-877 試験及び M10-880 試験におけるアダリムマブ群とプラセボ群の差の統計学的有意性を階層的順序に従って検定した。

活動性ぶどう膜炎患者（M10-877 試験）

第 3 順位までの副次評価項目（最善値と比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力の変化量）では，統計学的有意差が認められ，

プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が優れた結果を示したことから（それぞれ $P = 0.011$, $P < 0.001$ 及び $P = 0.003$），プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が眼炎症及び視力の悪化が少なかったことが示された（表 2.7.3-14，3 つの解析対象集団データ：表 2.7.3-37）。多くの被験者（63.6%–85%）では再燃が認められず，再燃が片眼のみに認められた場合はあったが，両眼ともに認められた被験者はいなかったことから，これらの評価項目の再燃（前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード，新たな病変及び logMAR 最高矯正視力の変化で判定）で認められた集団レベルの変化の程度は小さくなった。更に，再燃の要因が認められなかった被験者数は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が多かったことから，これらの結果の解釈は更に複雑となった。第 6 順位から第 9 順位の評価項目についても，同様に考察された。

黄斑浮腫を OCT で嚢胞形成が認められることと定義し，OCT で片眼又は両眼に黄斑浮腫が認められるまでの投与 6 週時以降の期間（第 4 順位）を解析した結果，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。しかし，嚢胞様黄斑浮腫及びびまん性黄斑浮腫の両方を含めるため，正常値を超えた CRT の増加を黄斑浮腫と定義し，黄斑に影響を及ぼす全層黄斑円孔又は裂孔原性網膜剥離のある被験者 1 名を除外した結果，投与群間で統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で改善が認められた（事後解析，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］9.8.2.3 項及び 11.4.1.2 項）。

表 2.7.3-14. 有効性の順位付け副次評価項目（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団）

	プラセボ群 N = 107		アダリムマブ群 N = 110		
順位付け副次評価項目	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値
1. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレードのそれぞれの眼における変化量					
左眼	102	0.59	101	0.35	
右眼	102	0.69	101	0.36	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		–0.29 (–0.51, –0.07)			0.011[b]
2. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレードのそれぞれの眼における変化量					
左眼	103	0.33	101	0.11	
右眼	103	0.45	101	0.13	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		–0.27 (–0.43, –0.11)			< 0.001[b]
3. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力のそれぞれの眼における変化量					
左眼	103	0.12	101	0.07	
右眼	103	0.13	101	0.04	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		–0.07 (–0.11, –0.02)			0.003[b]
4. OCT で片眼又は両眼に黄斑浮腫が認められるまでの投与 6 週時以降の期間 (ベースラインで黄斑浮腫が認められなかった被験者のみ [月])	45	6.2[c]	55	11.1[c]	
ハザード比 (95%CI)		0.70 (0.39, 1.26)			0.231[d]
5. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の CRT のそれぞれの眼における変化率					
左眼	100	20.2	100	9.6	
右眼	102	22.0	101	8.2	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		–11.4 (–20.9, –1.8)			0.020[e]
6. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 の複合スコアの変化量	102	–5.50	101	–1.30	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		4.20 (1.02, 7.38)			0.010[f]
7. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である遠見視力による行動のスコアの変化量	102	–5.64	101	–3.77	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		1.86 (–2.03, 5.75)			0.346[f]

順位付け副次評価項目	プラセボ群 N = 107 n[a]	平均値	アダリムマブ群 N = 110 n[a]	平均値	P 値
8. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量	102	−8.09	101	−2.97	
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		5.12 (0.34, 9.90)			0.036[f]
9. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である目の痛みのスコアの変化量	102	−12.62	101	−2.60	
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		10.02 (4.86, 15.19)			< 0.001[f]

a. 各評価時期の n は，欠測値のない被験者数を示す。
b. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群を因子とした分散分析（以下「ANOVA」）により算出した *P* 値。
c. OCT で黄斑浮腫が認められるまでの期間の中央値。
d. ログランク検定による両側 *P* 値。
e. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群及び OCT 機器を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
f. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の変化量について，投与群を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__2.1.1.M，Table 14.2__3.1.1.M，Table 14.2__4.1.1.M

非活動性ぶどう膜炎患者（M10-880 試験）

すべての有効性の順位付け副次評価項目で投与群間に統計学的有意差は認められなかったが，第 8 順位の副次評価項目（VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量）を除いたすべての順位付け副次評価項目では，アダリムマブ群で数値的に改善が認められた（表 2.7.3-15，3 つの解析対象集団データ：表 2.7.3-38）。これより，全体的にプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が悪化は少なく，改善する傾向が示された。

表 2.7.3-15. 有効性の順位付け副次評価項目（M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団）

	プラセボ群 N = 111		アダリムマブ群 N = 115		
順位付け副次評価項目	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値
1. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレードのそれぞれの眼における変化量 (LOCF)					
左眼	110	0.57	115	0.41	
右眼	110	0.53	115	0.40	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		−0.14 (−0.37, −0.08)			0.218[b]
2. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレードのそれぞれの眼における変化量 (LOCF)					
左眼	110	0.33	115	0.16	
右眼	110	0.27	115	0.18	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		−0.13 (−0.28, −0.01)			0.070[b]
3. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力でのそれぞれの眼における変化量 (LOCF)					
左眼	110	0.06	115	0.01	
右眼	110	0.02	115	−0.01	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		−0.04 (−0.08, 0.01)			0.096[b]
4. OCT で片眼又は両眼に CRT に基づく黄斑浮腫が認められるまでの投与 2 週時以降の期間 (ベースラインで黄斑浮腫が認められなかった被験者のみ，中央値 [月])	95	NE	90	NE	
ハザード比 (95%CI)		0.75[c] (0.34, 1.69)			0.491[d]
5. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の CRT のそれぞれの眼における変化率 (LOCF)					
左眼	107	6.4	114	4.5	
右眼	108	7.7	113	5.4	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		−2.3 (−8.5, 3.8)			0.451[e]
6. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 の複合スコアの変化量 (LOCF)	109	1.24	115	3.36	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		2.12 (−0.84, 5.08)			0.160[f]

順位付け副次評価項目	プラセボ群 N = 111 n[a]	平均値	アダリムマブ群 N = 115 n[a]	平均値	P 値
7. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である遠見視力による行動のスコアの変化量 (LOCF)	109	0.76	115	2.64	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		1.88 (–2.53, 6.29)			0.401[f]
8. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量 (LOCF)	109	3.98	115	3.88	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		–0.10 (–4.81, 4.61)			0.967[f]
9. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である目の痛みのスコアの変化量 (LOCF)	109	2.87	115	3.42	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		0.56 (–4.56, 5.68)			0.830[f]

a. 各評価時期の n は，欠測値のない被験者数を示す。
b. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
c. 投与群を因子とした比例ハザード回帰でのハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。
d. ログランク検定による両側 P 値。
e. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群及び OCT 機器を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
f. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，投与群を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2　2.1.1.M，Table 14.2　3.1.1.M，Table 14.2　4.1.1.M

2.7.3.3.2.1.4 その他の有効性の評価項目：メイン試験

M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1，11.4.1.3.4 項）及び M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2，11.4.1.3.4 項）に記載したとおり，M10-877 試験及び M10-880 試験のその他の有効性の評価項目の結果では，全体的にプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が悪化は少なく，改善する傾向が示された。

活動性ぶどう膜炎患者（M10-877 試験）

アダリムマブ群はプラセボ群と比べて，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード，logMAR 最高矯正視力及び VFQ-25 複合スコアの AUC の平均値が大きく，投与群間で統計学的有意差が認められた（投与群間差の平均値：それぞれ 34.28［*P* = 0.008］，35.42［*P* = 0.004］，26.17［*P* = 0.008］及び 726.94［*P* = 0.012］，表 2.7.3-39 及び表 2.7.3-45，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］Table 32）。これより，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が再燃までの期間が長く，経時的な眼炎症（前房内細胞及び硝子体混濁のグレード）や視力（logMAR 最高矯正視力）の悪化が少なかったことが示された。

寛解を達成した被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下かつ硝子体混濁のグレードが 0.5 以下）及び炎症が認められなかった被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0 かつ硝子体混濁のグレードが 0）の割合は，投与 6 週時から投与 52 週時まではアダリムマブ群の方が高く，炎症のコントロールが良好であることが示された。ステロイド休薬後に寛解を達成した被験者及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者の割合は，全体的に投与 16 週時から投与 52 週まではアダリムマブ群の方が高く，炎症のコントロールが良好であることが示された。しかし，統計的学的有意差は一貫して認められず，一部では被験者数が少なかった（表 2.7.3-40 及び表 2.7.3-41）。

視覚関連機能では，投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 スコアの平均変化量の減少は，色覚及び周辺視覚を除き，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が小さかった（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.3.1 項）。全体的見え方，目の痛み，近見視力による行動，見え方による心の健康及び複合スコアの平均変化量の減少では，投与群間で統計学的有意差が認められ，アダリムマブ群の方が優れた結果を示した（それぞれ $P = 0.011$，$P < 0.001$，$P = 0.036$，$P = 0.033$ 及び $P = 0.010$）。これより，アダリムマブは全体的見え方，近見視力による行動，見え方による心の健康を改善し，目の痛みを軽減することにより，視覚関連機能及び健康関連 QOL を改善することが示された。

<u>非活動性ぶどう膜炎患者（M10-880 試験）</u>

アダリムマブ群はプラセボ群と比べて，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード，logMAR 最高矯正視力及び VFQ-25 複合スコアの AUC の平均値が大きく，投与群間で統計学的有意差が認められた（投与群間差の平均値：それぞれ 43.93［$P = 0.010$］，45.45［$P = 0.007$］，33.16［$P = 0.009$］及び 959.75［$P = 0.011$］，表 2.7.3-42 及び表 2.7.3-46，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］Table 30）。これより，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が再燃までの期間が長く，経時的な眼炎症（前房内細胞及び硝子体混濁のグレード）や視力（logMAR 最高矯正視力）の悪化が少なかったことが示された。

寛解を達成した被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下かつ硝子体混濁のグレードが 0.5 以下）及び炎症が認められなかった被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0 かつ硝子体混濁のグレードが 0）の割合は，それぞれベースラインから投与 52 週時まで，投与 4 週時から投与 52 週時まではアダリムマブ群の方が高く，ステロイド休薬後に寛解を達成した被験者及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者の割合は，全体的に投与 20 週時から投与 52 週時まではアダリムマブ群の方が高く，炎症のコントロールが良好であることが示された。しかし，統計学的有意差は一貫して認められず，一部では被験者数が少なかった（表 2.7.3-43 及び表 2.7.3-44，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.3.1 項）。

ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 スコアの平均変化量の減少は，色覚，周辺視覚及び近見視力による行動を除き，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が小さかった。しかし，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で統計学的に優れた結果が認められた項目は，

全体的見え方及び見え方による心の健康のみであった（それぞれ $P=0.003$ 及び $P=0.022$，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.3.4 項）。

2.7.3.3.2.2　全有効性試験の結果の比較検討：併合解析集団

M10-877 試験：併合解析集団

M10-877 試験の併合解析集団での有効性の結果を以下に示す。また，メイン試験と併合解析集団で違いがあった場合は，メイン試験の結果も参考として記載した。併合解析集団での全結果の概要は，M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1__9.4 に示す。

M10-877 試験の試験期間を通して，主要評価項目，順位付け副次評価項目及びその他の有効性の評価項目でメイン試験と同様の傾向が認められた。また，有効性の様々な解析結果でも同様の傾向が認められた。メイン試験の結果と同様に，主要評価項目で統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で再燃のリスクが 44%低下した（ハザード比：0.56，95%CI：0.40–0.76，$P<0.001$）。また，再燃までの期間の中央値は，アダリムマブ群が 4.8 ヵ月，プラセボ群が 3.0 ヵ月であった。

順位付け副次評価項目では，主要評価項目の判定に用いた 4 項目中 3 項目にあたる第 3 順位までの副次評価項目（最善値と比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力の変化量）では，統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が優れた結果を示したことから（それぞれ $P=0.019$，$P<0.001$ 及び $P=0.008$），プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が眼炎症及び視力の悪化が少なかったことが示された。

OCT で片眼又は両眼に黄斑浮腫（嚢胞形成）が認められるまでの投与 6 週時以降の期間（第 4 順位）の解析では，黄斑浮腫のリスクはプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 32%低下したが（ハザード比：0.68，95%CI：0.38–1.21，$P=0.191$），統計学的有意差は認められなかった。しかし，黄斑円孔又は網膜剥離が認められた被験者を除外し，黄斑浮腫を臨床的に重大な網膜肥厚が認められることと定義して事後解析を実施した結果，黄斑浮腫のリスクはプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 65%低下した（ハザード比：0.35，95%CI：0.14–0.90，$P=0.029$）。本解析では，黄斑浮腫が認められるまでの期間の中央値は推定されなかった。

メイン試験と異なり，投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了時の CRT の平均変化率（第 5 順位）では投与群間で統計学的有意差は認められなかった（$P=0.428$）。更に，黄斑円孔又は網膜剥離が認められる被験者を除外し，事後解析を行った結果でも，投与群間で統計学的有意差は認められなかった（$P=0.409$）。しかし，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で数値的に改善が認められたことから，アダリムマブ群で CRT の増加が抑制されたことが示唆された。

投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 スコアの平均変化量の減少は，色覚及び周辺視覚を除き，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が小さかった。全体的健康感，全体的見え方，目の痛み（第 9 順位），見え方による心の健康及び複合スコア（第 6 順位）の平均変化量の減少では，投与群間で統計学的有意差が認められ，アダリムマブ群の方

が優れた結果を示した（それぞれ $P = 0.047$，$P = 0.025$，$P < 0.001$，$P = 0.037$ 及び $P = 0.019$）。しかし，遠見視力による行動（第 7 順位）及び近見視力による行動（第 8 順位）では，統計学的有意差は認められず，近見視力による行動の結果は，メイン試験とは異なっていた。

勤務時間の喪失，勤務中の障害及び活動性の障害といった他の PRO 評価項目では，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。また，メイン試験とは異なり，投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の勤務時間の喪失の変化量では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で統計学的に有意な減少は認められなかった。

アダリムマブは，活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード及び硝子体混濁のグレードで判定した再燃までの期間の解析で，再燃のリスクをプラセボ群と比べてそれぞれ 44%，49%及び 65%低下させ，投与群間で統計学的有意差が認められた（それぞれ $P = 0.033$，$P = 0.012$ 及び $P < 0.001$，表 2.7.3-30）。また，ベースラインで活動性の炎症性病変が認められた被験者，前房内細胞のグレードが 1 以上であった被験者，硝子体混濁のグレードが 1 以上であった被験者及び硝子体混濁のグレードが 2 以上であった被験者でも，同様の傾向が認められた。

アダリムマブ群はプラセボ群と比べて，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード，logMAR 最高矯正視力及び VFQ-25 複合スコアの AUC の平均値が大きく，投与群間で統計学的有意差が認められた（それぞれ $P = 0.017$，$P = 0.009$，$P = 0.012$ 及び $P = 0.018$）。

寛解を達成した被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下かつ硝子体混濁のグレードが 0.5 以下），ステロイド休薬後に寛解を達成した被験者，炎症が認められなかった被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0 かつ硝子体混濁のグレードが 0）及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者の割合は，投与 52 週時まで全体的にアダリムマブ群の方が高く，炎症のコントロールが良好であることが示された。しかし，統計的学的有意差は一貫して認められず，一部では被験者数が少なかった。

M10-880 試験：併合解析集団

M10-880 試験の併合解析集団での有効性の結果を以下に示す。また，メイン試験と併合解析集団で違いがあった場合は，メイン試験の結果も参考として記載した。併合解析集団での全結果の概要は，M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Appendix 16.1__9.4 に示す。

M10-880 試験では，再燃のリスクがプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 48%低下し（ハザード比：0.52，95%CI：0.37–0.74，$P < 0.001$），主要評価項目の目標を達成した。また，再燃までの期間の中央値は，プラセボ群が 5.6 ヵ月であり，アダリムマブ群（ITT 集団）では本試験の終了時点で再燃例が被験者の半数未満であったため，推定不能（18 ヵ月超）であった。

M10-880 試験は，メイン試験で再燃例が 106 名集積された時点で終了した。その時点で，日本人サブ試験では再燃例が 26 名集積されていた。全体的に，再燃の 4 つの判定基準のうち，1 項目以上に該当した被験者の割合は，アダリムマブ群と比べてプラセボ群の方が高かった。再燃に至った要因のうち，投与群間で最も差が大きかったものは視力であった（アダリムマブ群：21.3%，プラセボ群：9.9%）。

主要評価項目の構成項目（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力）で判定した再燃までの期間の解析では，再燃のリスクがプラセボ群と比べてアダリムマブ群で，活動性の炎症性病変では 55%（$P = 0.014$），硝子体混濁のグレードでは 54%（$P = 0.045$），logMAR 最高矯正視力では 67%（$P = 0.001$）低下した（表 2.7.3-35）。前房内細胞のグレードで判定した再燃までの期間では，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。メイン試験では，投与群間で統計学的有意差が認められた項目は，logMAR 最高矯正視力で判定した再燃までの期間のみであった（プラセボ群と比べてアダリムマブ群で 67%低下した［$P = 0.002$］）。

順位付け副次評価項目では，第 1 順位のベースラインと比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレードの変化量で，投与群間に統計学的有意差は認められなかったが，数値的にアダリムマブ群で改善が認められた。第 2 順位（ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレードの変化量，$P = 0.016$）及び第 3 順位（ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力の変化量，$P = 0.044$）では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で名義上の有意水準での有意差が認められた。右眼及び左眼を併せた解析ではなく，改善又は悪化した眼を個々に解析した mITT 集団の感度分析では，ITT 集団と同様の結果を示した。硝子体混濁のグレードでは，投与群間で統計学的有意差が認められ，良い方の眼ではアダリムマブ群の方が優れた結果を示した（$P = 0.022$）。

その他の順位付け副次評価項目（OCT で CRT に基づく黄斑浮腫が認められるまでの投与 2 週以降の期間［第 4 順位］，ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の CRT の変化率［第 5 順位］，ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 複合スコア［第 6 順位］，遠見視力による行動のスコア［第 7 順位］，近見視力による行動のスコア［第 8 順位］及び眼の痛みのスコア［第 9 順位］の変化量）では，投与群間で統計学的有意差は認められなかったが，近見視力による行動及び目の痛みのスコアを除き，アダリムマブ群で数値的に改善が認められた。メイン試験では結果が異なり，すべての順位付け副次評価項目で投与群間に統計学的有意差は認められなかったが，併合解析集団と同様に，近見視力による行動のスコアを除いたすべての順位付け副次評価項目で，アダリムマブ群で数値的に改善が認められた。

OCT で CRT に基づく黄斑浮腫が認められるまでの投与 2 週以降の期間（第 4 順位）の解析では，黄斑浮腫のリスクはプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 40%低下したが（ハザード比：0.60，95%CI：0.28–1.28，$P = 0.185$），統計学的有意差は認められなかった。ベースラインの免疫抑制剤の使用の有無を因子とし，ハザード比で調整した黄斑浮腫が認められるまでの期間の感度分析では，免疫抑制剤の使用は効果に対して影響を及ぼさなかった。

ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の CRT の変化率（第 5 順位）では，投与群間で統計学的有意差は認められなかったが（$P = 0.174$），アダリムマブ群で数値的に改善が認められた。

ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 スコアの平均変化量は，周辺視覚，近見視力による行動（第 8 順位）及び目の痛み（第 9 順位）を除き，すべてプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が減少は小さく，増加は大きかった。メイン試験では，色覚，周辺視覚及び近見視力による行動を除き，すべてプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が減少は小さく，

増加は大きかった。全体的見え方及び見え方による心の健康の平均変化量の減少では，投与群間で統計学的有意差が認められ，アダリムマブ群の方が優れていた（$P = 0.003$ 及び $P = 0.027$）。遠見視力による行動（第 7 順位）及び複合スコア（第 6 順位）の平均変化量の減少では，アダリムマブ群で改善が認められたが，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。その他の PRO では，投与群間で統計学的有意差は認められなかったが，勤務時間の喪失率，勤務中の障害率，仕事の全般的な障害率及び活動性の障害率では，アダリムマブ群で改善が認められた。

アダリムマブ群はプラセボ群と比べて，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード，logMAR 最高矯正視力及び VFQ-25 複合スコアの AUC の平均値が大きく，投与群間で統計学的有意差が認められた（それぞれ $P = 0.002$，$P = 0.002$，$P = 0.002$ 及び $P = 0.003$）。

寛解を達成した被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下かつ硝子体混濁のグレードが 0.5 以下），ステロイド休薬後に寛解を達成した被験者，炎症が認められなかった被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0 かつ硝子体混濁のグレードが 0）及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者の割合は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が高く，ほぼすべての評価時期で統計学的有意差が認められた。

2.7.3.3.2.3　全有効性試験の結果の比較検討：日本人サブ試験

M10-877 試験：日本人サブ試験

M10-877 試験の日本人サブ試験での有効性の結果を以下に示す。また，日本人サブ試験での全結果の概要は，M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Appendix 16.1__9.3 に示す。

有効性の主要評価項目である再燃までの期間（炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力の 4 項目で判定）では，メイン試験と同じ方向性は示さなかった（ハザード比：1.20，95%CI：0.41–3.54）。

地域によってぶどう膜炎の原因疾患が異なる可能性があるため，日本人被験者はメイン試験には組入れず，メイン試験と同じ治験実施計画書を用いて，別途，日本人サブ試験を実施した。日本人サブ試験は，メイン試験と日本人サブ試験の結果の類似性を検討することを目的とし，日本人をメイン試験とは別に組入れるために設定した。このため，日本人被験者の目標被験者数を 32 名としたが，メイン試験で再燃例が目標数に達した時点で日本人サブ試験も終了したため，終了時点で日本人サブ試験に組入れられた被験者数は 16 名であった。本被験者数はメイン試験及び日本人サブ試験の類似性を検討するために十分ではなかった。解析の結果でも，ハザード比は 1.20 であり，逆の方向性を示した。しかし，信頼区間は広く，下限は 1 未満，上限は 1 超であったことから，投与群間に明らかな差はないと考えられた（ハザード比：1.20，95%CI：0.41–3.54，表 2.7.3-5）。

日本人サブ試験では，大部分（13/16 名，81.3%）が汎ぶどう膜炎であり，プラセボ群は全例が汎ぶどう膜炎であったのに対し，メイン試験では 217 名中 97 名（44.7%）が汎ぶどう膜炎で，その割合で日本人サブ試験との間に統計学的有意差が認められ，臨床的にも意味のある差であった。炎症を起こす複数の解剖学上の部位を含んでいる汎ぶどう膜炎は，炎症を起こすリスク

が高く，再燃までの期間が短いことが予想される。メイン試験のプラセボ群では，汎ぶどう膜炎被験者の再燃までの期間の中央値は 2.9 ヵ月（表 2.7.3-16）であり，投与開始 9 ヵ月時点では 100%で再燃が認められた（付録 C：2.7.3.6.3 項）。それに対して，中間部ぶどう膜炎では，再燃までの期間の中央値は 2.8 ヵ月で，投与開始 9 ヵ月時点では 84%で再燃が認められ，後部ぶどう膜炎では，再燃までの期間の中央値は 3.9 ヵ月で，投与開始 9 ヵ月時点では 69%で再燃が認められた（付録 C：2.7.3.6.3 項）。この結果は，ぶどう膜炎の種類で再燃までの期間に差があり，その中で汎ぶどう膜炎の被験者の方がより早く再燃することを示している。

日本人サブ試験のプラセボ群では全例が汎ぶどう膜炎であったことから，メイン試験と日本人サブ試験の有効性を比較する目的で，汎ぶどう膜炎被験者で主要評価項目の解析を行った。その結果，メイン試験の汎ぶどう膜炎の部分集団ではプラセボ群と比べてアダリムマブ群で統計学的有意差が認められた（表 2.7.3-17）。日本人サブ試験の再燃までの期間の中央値は，プラセボ群が 2.8 ヵ月，アダリムマブ群が 4.6 ヵ月で，プラセボ群とのハザード比は 0.82 であった（表 2.7.3-17）。再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線はメイン試験と類似しており（図 2.7.3-9），メイン試験と同じ方向性が示された。

表 2.7.3-16. ぶどう膜炎の種類別の投与 6 週時以降の再燃までの期間（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団）

投与群	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間の中央値（月）	ハザード比 [a]	ハザード比の 95% CI	*P* 値 [b]
全被験者						
プラセボ群	107	84 (78.5)	3.0			
アダリムマブ群	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	< 0.001
中間部ぶどう膜炎						
プラセボ群	23	19 (82.6)	2.8			
アダリムマブ群	24	15 (62.5)	4.1	0.76	0.39, 1.50	0.421
後部ぶどう膜炎						
プラセボ群	37	24 (64.9)	3.9			
アダリムマブ群	36	12 (33.3)	NE	0.33	0.17, 0.67	0.001
汎ぶどう膜炎						
プラセボ群	47	41 (87.2)	2.9			
アダリムマブ群	50	33 (66.0)	3.8	0.45	0.27, 0.74	< 0.001

NE = 推定不能

注：投与 6 週時以降の再燃をイベントとして集計した。再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ログランク検定による両側 *P* 値。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__1.1.1.M，Table 14.2__10.1.1.1.10.M，Table 14.2__10.1.1.1.11.M，Table 14.2__10.1.1.1.12.M

表 2.7.3-17. 投与 6 週時以降の再燃までの期間（M10-877 試験，メイン試験及び日本人サブ試験，ITT 集団 / 汎ぶどう膜炎の部分集団）

投与群	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間の中央値（月）	ハザード比 [a]	ハザード比の 95% CI	*P* 値 [b]
メイン試験						
プラセボ群	47	41 (87.2)	2.9			
アダリムマブ群	50	33 (66.0)	3.8	0.45	0.27, 0.74	< 0.001
日本人サブ試験						
プラセボ群	8	6 (75.0)	2.8			
アダリムマブ群	5	5 (100)	4.6	0.82	0.24, 2.80	NC

NC = 算出していない。

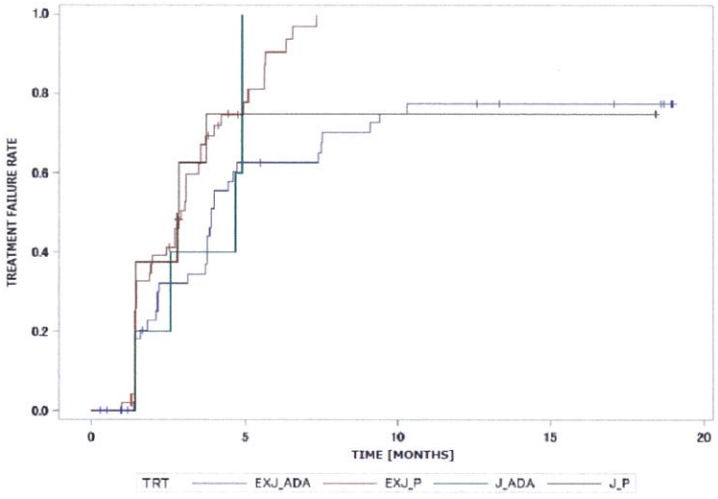
注：投与 6 週時以降の再燃をイベントとして集計した。再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ログランク検定による両側 *P* 値。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__10.1.1.1.12.M，付録 C（2.7.3.6.3.2 項）Table 14.2__152.5.J

図 2.7.3-9. 投与 6 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験，メイン試験及び日本人サブ試験，汎ぶどう膜炎被験者）

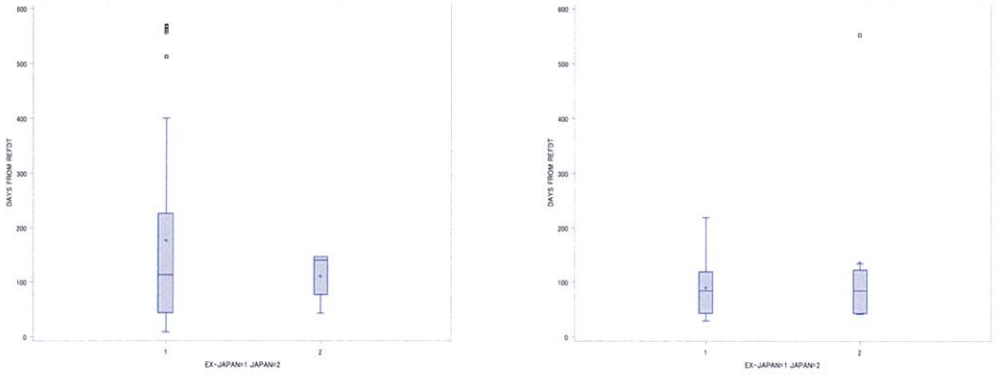


相互参照：M10-877 試験 Post-hoc Analysis Report / Japan Sub-Study（5.3.5.4-1）Appendix C（C-1）

更に，被験者数が少なかったこと以外でこの違いに影響を及ぼした理由を探索した結果，試験結果に大きな影響を及ぼした外れ値がプラセボ群の 1 名で認められた。これより，この外れ値について事後解析を実施した。詳細を以下に示す。

汎ぶどう膜炎被験者の再燃までの期間の箱ひげ図（図 2.7.3-10）に示したとおり，日本人サブ試験のプラセボ群で数値的に異なる被験者（被験者番号 1400702）が検出された。この被験者の値は，スミルノフ・グラブスの棄却値検定により主要評価項目の外れ値であることが確認された（表 2.7.3-18）。

図 2.7.3-10.　再燃までの期間の箱ひげ図（M10-877 試験，汎ぶどう膜炎被験者）



相互参照：M10-877 試験 Post-Hoc Analysis Report / Japan Sub-Study（5.3.5.4-1）Appendix A，Appendix D（D-6-8-3）

表 2.7.3-18.　スミルノフ・グラブス棄却値検定（M10-877 試験）

被験者数	検定	有意水準	最大値	平均値	最小値	標準偏差	検定統計量	棄却限界	*P* 値
55	両側	0.05	553	97.09	29	78.687	5.794	3.166	< 0.001
54[a]	両側	0.05	219	88.65	29	48.105	2.7098	3.159	0.2762

a.　被験者番号 1400702 の再燃までの期間である 553 日を除く。
相互参照：M10-877 試験 Post-Hoc Analysis Report / Japan Sub-Study（5.3.5.4-1）Appendix D（D-1）

日本人サブ試験での有効性の主要評価項目のハザート比は，当該被験者（被験者番号 1400702）を除外した場合，0.73 であった（表 2.7.3-19）。この値は，メイン試験での 0.50，併合解析集団での 0.56 とほぼ同様の傾向であった。したがって，合計 16 名と少ない被験者数において，外れ値を示した 1 名が日本人サブ試験の結果に影響を及ぼしたと考えるのが妥当かつ合理的であると考えられ，事後解析ではあるが，外れ値（当該被験者）の除外については正当性が認められるものと考えた。

表 2.7.3-19. 投与 6 週時以降の再燃までの期間（M10-877 試験，被験者番号 1400702 を除外した集団）

		プラセボ群とアダリムマブ群との比較		
データセット	投与群 (N)	ハザード比	ハザード比の 95%CI	*P* 値
メイン試験 (日本人以外)	プラセボ群 (107) アダリムマブ群 (110)	0.50[a]	0.36, 0.70	< 0.001[b]
併合解析集団	プラセボ群 (115) アダリムマブ群 (118)	0.56[c]	0.40, 0.76	< 0.001[d]
日本人サブ試験	プラセボ群 (8) アダリムマブ群 (8)	1.20[e]	0.41, 3.54	NC
日本人サブ試験 (被験者番号 1400702 を除外した集団)	プラセボ群 (7) アダリムマブ群 (8)	0.73[e]	0.22, 2.40	NC

NC = 算出していない。

注：投与 6 週時以降に再燃となったイベントを集計した。再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ログランク検定による両側 *P* 値。

c. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比 （プラセボ群対アダリムマブ群）。

d. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。

e. 投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデル。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__1.1.1.M，Table 14.2__1.1.1.I，M10-877 試験 Post-Hoc Analysis Report / Japan Sub-Study（5.3.5.4-1）Appendix D（D-2）

主要評価項目の個々の項目（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力［事後解析］）で判定した再燃までの期間の結果では，アダリムマブ群の再燃のリスクはプラセボ群と比べて上昇（活動性の炎症性病変），推定不能（前房内細胞のグレード及び logMAR 最高矯正視力）又は低下（硝子体混濁のグレード）した（表 2.7.3-31）。

主要評価項目，順位付け副次評価項目又はその他の有効性評価項目について，統計学的推論は行わなかった。

M10-880 試験：日本人サブ試験

M10-880 試験の日本人サブ試験での有効性の結果を以下に示す。また，日本人サブ試験での全結果の概要は，M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Appendix 16.1__9.3 に示す。M10-877 試験と同様に，地域によってぶどう膜炎の原因疾患が異なる可能性があるため，別途，日本人サブ試験を実施した。M10-880 試験は M10-877 試験と異なり，類似性を検討するために必要な被験者数（32 名）に達した。

有効性の主要評価項目である再燃までの期間では，アダリムマブ群とプラセボ群の間に数値的な差が認められ，アダリムマブ群で改善が認められた（ハザード比：0.45，95%CI：0.20–1.03，表 2.7.3-20）。再燃までの期間の中央値は，アダリムマブ群が 2.9 ヵ月，プラセボ群が 2.1 ヵ月であった。被験者数が少なかったため，統計学的推論は実施しなかった。

表 2.7.3-20.　投与 2 週時以降の再燃までの期間（M10-880 試験）

		プラセボ群とアダリムマブ群との比較		
データセット	投与群 (N)	ハザード比	ハザード比の 95%CI	*P* 値
メイン試験 (日本人以外)	プラセボ群 (111) アダリムマブ群 (115)	0.57[a]	0.39, 0.84	0.004[b]
併合解析集団	プラセボ群 (127) アダリムマブ群 (131)	0.52[c]	0.37, 0.74	< 0.001[d]
日本人サブ試験	プラセボ群 (16) アダリムマブ群 (16)	0.45[a]	0.20, 1.03	NC

NC = 算出していない。

注：投与 2 週時以降に再燃となったイベントを集計した。再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ログランク検定による両側 *P* 値。

c. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

d. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2__1.1.1.M，Table 14.2__1.1.1.I，Table 14.2__1.1.1.J

主要評価項目の個々の項目（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力）で判定した再燃までの期間の結果では，アダリムマブ群の再燃のリスクは推定不能（硝子体混濁のグレード）又はプラセボ群と比べて低下（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード及び logMAR 最高矯正視力）した（表 2.7.3-36）。

順位付け副次評価項目（9 項目）を解析した結果，以下の順位付け副次評価項目では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で数値的に改善が認められた。

- 第 1 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレードの変化量（アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値：–0.22）。
- 第 2 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレードの変化量（アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値：–0.45）。
- 第 3 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力の変化量（アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値：–0.08）。
- 第 4 順位：ベースラインで黄斑浮腫が認められなかった被験者及び黄斑円孔又は網膜剥離が認められなかった被験者における，OCT で CRT に基づく黄斑浮腫が認められるまでの投与 2 週以降の期間（アダリムマブ群 – プラセボ群のハザード比：0.14）。
- 第 5 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の CRT（右眼）の変化率（平均値，アダリムマブ群：–7.1%，プラセボ群：24.5%）。
- 第 7 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である遠見視力による行動のスコアの変化量（アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値：5.73）。

以下の順位付け副次評価項目では，アダリムマブ群と比べてプラセボ群で数値的に改善が認められた。

- 第 5 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の CRT（左眼）の変化率（平均値，アダリムマブ群：10.0%，プラセボ群：5.3%）。
- 第 6 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 複合スコアの変化量（アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値：–0.64）。
- 第 8 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量（アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値：–6.25）。
- 第 9 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である目の痛みのスコアの変化量（アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値：–7.81）。

その他の有効性評価項目では，寛解を達成した被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下かつ硝子体混濁のグレードが 0.5 以下），ステロイド休薬後に寛解を達成した被験者，炎症が認められなかった被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0 かつ硝子体混濁のグレードが 0）及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者の割合で，投与 40 週時まで投与群間で数値的な差が認められ，アダリムマブ群で改善が認められたが，被験者数は少なかった。

M10-877 試験及び M10-880 試験の日本人サブ試験の結果より，ステロイドで十分な効果が得られなかった，又は疾患が再燃せずにステロイド経口剤の長期投与を中止できなかった日本人の活動性及び非活動性の非感染性ぶどう膜炎患者において，アダリムマブは疾患活動性コントロールの維持に有効であり，ステロイドの使用を節約できる効果を有することが示唆された。日本人サブ試験の被験者数は少なく，特に M10-877 試験の日本人サブ試験では類似性を検討するために必要な被験者数に達しなかった。また，日本人被験者では再燃までの期間が短かったが，これは日本人被験者では汎ぶどう膜炎が多く，汎ぶどう膜炎は再燃しやすいことが原因と考えられた。日本人サブ試験のプラセボ群では全例が汎ぶどう膜炎であったことから，メイン試験と日本人サブ試験の有効性を比較する目的で，汎ぶどう膜炎被験者について解析を行った。その結果，日本人サブ試験での再燃までの期間の中央値は，プラセボ群が 2.8 ヵ月，アダリムマブ群が 4.6 ヵ月であり，プラセボ群とのハザード比は 0.82 であった（表 2.7.3-17）。再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線はメイン試験と類似しており，メイン試験と同じ方向性が示された。更に，事後解析の結果で示されたとおり，本試験の結果に大きな影響を与えた外れ値がプラセボ群の 1 名で認められた。一方，M10-880 試験では，メイン試験との類似性を検討するために必要な被験者数に達し，メイン試験との類似性が示された。

メイン試験と日本人サブ試験を併合解析した場合，メイン試験と併合解析集団の結果は同様であったことから，アダリムマブは，日本人と西洋人の非感染性ぶどう膜炎患者の両方に対して有効であることが示唆された。

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

部分集団解析は，メイン試験及び併合解析集団で実施した。部分集団解析の結果を以下に示す。

メイン試験

M10-877 試験及び M10-880 試験のメイン試験について，部分集団解析を行った結果を各 CSR（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.4 項及び M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.4 項）に示す。M10-877 試験及び M10-880 試験では，ぶどう膜炎の病因及び解剖学的部位，年齢，人種など個々の部分集団で，プラセボ群と比較したアダリムマブ群の有効性を評価する検出力を有していた。しかし，被験者数が少ない部分集団では明確な結論に達しない場合もあったため，部分集団解析の結果の解釈には注意を要すると考えた。しかし，両試験の多くの部分集団解析では，アダリムマブ群でより効果が認められた（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.4 項，Table 14.2__10.1.1.1.3.M，Table 14.2__10.1.1.1.10.M，Table 14.2_10.1.1.1.13.M，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.4 項，Table 14.2__10.1.1.1.3.M，Table 14.2__10.1.1.1.10.M，Table 14.2_10.1.1.1.13.M）。

- 年齢を因子とした部分集団：6 つのうち 5 つの部分集団で，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で改善が認められ，M10-877 試験及び M10-880 試験の 30 歳以上 50 歳未満の部分集団，M10-877 試験の 50 歳超の部分集団では統計学的有意差が認められた。
- 解剖学的部位を因子とした部分集団：6 つのうち 5 つの部分集団で，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で改善が認められ，M10-877 試験及び M10-880 試験の汎ぶどう膜炎患者の部分集団，M10-877 試験の後部ぶどう膜炎患者の部分集団では，統計学的有意差が認められた。ただし，M10-880 試験の後部ぶどう膜炎患者の部分集団では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で良好な結果は認められなかった。
- 診断結果を因子とした部分集団：各部分集団の被験者数が 20 名以上であった場合（特発性ぶどう膜炎［M10-877 試験及び M10-880 試験］，バードショット網脈絡膜症［M10-877 試験］及び VKH［M10-880 試験］）にのみ，統計解析を行った。診断結果を因子とした最大の部分集団である特発性ぶどう膜炎では，M10-877 試験及び M10-880 試験の再燃までの期間で統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で改善が認められた。M10-877 試験のバードショット網脈絡膜症及び M10-880 試験の VKH の部分集団では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で改善が認められる傾向が示された。その他の原疾患では，M10-880 試験のサルコイドーシスを除いてアダリムマブ群の方がプラセボ群と比べて数値的に良好な結果であった。
- 免疫調節剤の使用を因子とした部分集団：4 つすべての部分集団で，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で改善が認められ，4 つのうち 3 つの部分集団で，統計学的有意差が認められた。M10-877 試験及び M10-880 試験で免疫調節剤を投与した被験者並びに M10-877 試験で免疫調節剤を投与しなかった被験者では，投与群間で統計学的有意差が認められた。M10-880 試験で免疫調節剤を投与しなかった被験者では，統計学的有意差は認められなかった（$P = 0.068$）。

<u>併合解析集団</u>

M10-877 試験及び M10-880 試験の併合解析集団の部分集団解析は，それぞれメイン試験の結果と同様であった。併合解析集団での部分集団解析の結果を付録 B（<u>2.7.3.6.2</u> 項）に示す。

<u>日本人サブ試験</u>

日本人サブ試験では，表 2.7.3-21 及び表 2.7.3-22 に示したとおり，被験者数が少なかったため，部分集団解析は基本的に実施しなかった。

表 2.7.3-21. 被験者の病歴（M10-877 試験，日本人サブ試験，ITT 集団）

疾患特性	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	合計 N = 16
ぶどう膜炎の種類 (n [%])			
中間部ぶどう膜炎	0	1 (12.5)	1 (6.3)
後部ぶどう膜炎	0	2 (25.0)	2 (12.5)
汎ぶどう膜炎	8 (100)	5 (62.5)	13 (81.3)
中間部 / 後部ぶどう膜炎	0	0	0
診断 (n [%])			
特発性ぶどう膜炎	4 (50.0)	3 (37.5)	7 (43.8)
バードショット網脈絡膜症	0	0	0
多巣性脈絡膜炎及び汎ぶどう膜炎	0	0	0
VKH	0	1 (12.5)	1 (6.3)
サルコイドーシス	4 (50.0)	2 (25.0)	6 (37.5)
ベーチェット病	0	2 (25.0)	2 (12.5)
その他	0	0	0

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.1 6.1.J

表 2.7.3-22. 被験者の病歴（M10-880 試験，日本人サブ試験，ITT 集団）

疾患特性	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16	合計 N = 32
ぶどう膜炎の種類 (n [%])			
中間部ぶどう膜炎	0	0	0
後部ぶどう膜炎	1 (6.3)	2 (12.5)	3 (9.4)
汎ぶどう膜炎	15 (93.8)	14 (87.5)	29 (90.6)
中間部 / 後部ぶどう膜炎	0	0	0
診断 (n [%])			
特発性ぶどう膜炎	4 (25.0)	4 (25.0)	8 (25.0)
バードショット網脈絡膜症	0	0	0
多巣性脈絡膜炎及び汎ぶどう膜炎	0	0	0
VKH	4 (25.0)	8 (50.0)	12 (37.5)
サルコイドーシス	6 (37.5)	4 (25.0)	10 (31.3)
ベーチェット病	1 (6.3)	0	1 (3.1)
その他	1 (6.3)	0	1 (3.1)

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.1 6.1.J

日本人被験者の大部分を占める汎ぶどう膜炎の部分集団と，メイン試験の汎ぶどう膜炎の部分集団を比較した結果，日本人サブ試験がメイン試験に比べて再燃までの期間が短かった理由として，汎ぶどう膜炎の占める割合の影響が認められた（2.7.3.3.2.3 項）。

M10-877 試験：日本人サブ試験は，メイン試験が完了した時点で終了した。合計 16 名を日本人サブ試験に組入れ，ランダムに割付けた。日本人サブ試験の被験者数は極めて少なく，メイン試験と日本人サブ試験との類似性を裏付けるためには不十分であった。また，M10-877 試験では，結果として 1 名の外れ値が認められたことから，日本人サブ試験の結果の解釈は更に複雑となった。日本人サブ試験の被験者数が少なく，統計学的推論は行わなかったため，プラセボ群及びアダリムマブ群の有効性データの比較も限定的なものとなり，結果の解釈には注意を要すると考えた（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］Appendix 16.1__9.3）。

M10-880 試験：日本人サブ試験は，メイン試験で再燃例の目標被験者数（84–107 名，再燃例の集積数：106 名）に達した時点で終了した。この時点で集積された日本人サブ試験の再燃例は 26 名であった。日本人サブ試験の被験者数（32 名）は少なかったため，プラセボ群及びアダリムマブ群の有効性データの比較は限定的であった。また，日本人サブ試験では，有効性の主要評価項目，有効性の順位付け副次評価項目，その他の有効性の評価項目又は安全性評価項目について統計学的推論は行わなかった。日本人サブ試験では，各投与群の被験者数が少なかったが，疾患が再燃せずにステロイド経口剤の長期投与を中止できなかった日本人の非活動性かつ非感染性ぶどう膜炎患者において，アダリムマブは疾患活動性のコントロールの維持に有効であり，ステロイドの使用を節約できる効果を有することが示唆された（M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］Appendix 16.1__9.3）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

アダリムマブは，関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，尋常性乾癬及び X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎を適応症とし，成人患者に対する維持療法として 40 mg 隔週投与が承認されており，この用量をぶどう膜炎患者に対する維持療法の用量として検討した。早期にアダリムマブの定常状態濃度に到達させ，効果を得るため，ベースライン時に初回用量として 80 mg（負荷用量）を投与した。この用量は，海外で尋常性乾癬患者に対して以前に検討されており，40 mg 隔週投与レジメンの負荷用量として適切であることが示されている（国内試験では，初回用量の 80 mg 負荷投与は同じであるが，2 週以降は 40 mg 隔週投与で実施した）。ぶどう膜炎患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験の M10-877 試験及び M10-880 試験では，40 mg 隔週投与でのアダリムマブの定常状態の血清中濃度の平均値は 8-10 μg/mL であり，初回用量として 80 mg を投与後の平均値と同様であった。M10-877 試験及び M10-880 試験でみられたアダリムマブの曝露量は，アダリムマブの他の適応症で報告されている曝露量と同様であった。M10-877 試験及び M10-880 試験では，メイン試験，併合解析集団

及び日本人サブ試験のいずれでも有効性の主要評価項目の目標を達成し，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で再燃のリスクが有意に低下したことが示された。曝露応答解析に基づいた再燃イベントに対する 50%阻害濃度（IC_{50}）の推定値は，M10-877 試験では 9.7 μg/mL，M10-880 試験では 6.4 μg/mL であった（2.7.2.3.2 項）。M10-877 試験及び M10-880 試験のぶどう膜炎患者で観察されたアダリムマブの定常状態での血清中濃度は IC_{50} 値に達していたことから，非感染性ぶどう膜炎患者に対して，アダリムマブを投与 0 週時に 80 mg 投与し，引き続き投与 1 週時から 40 mg を隔週投与するという推奨用法・用量（案）は適切であると考えられた。

投与量，薬物濃度及び用量反応性を検討した追加解析は，2.7.2 項に記載した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

非盲検継続投与試験の M11-327 試験で，長期投与での有効性データを継続して収集する予定である。M11-327 試験の対象患者は，M10-877 試験及び M10-880 試験（日本人サブ試験も含む）に参加した被験者であったため，本データは，先行試験のベースライン時に活動性又は非活動性かつ非感染性のぶどう膜炎であった被験者に関するものである。

データカットオフ日（2015 年 4 月 30 日）の時点で，合計 423 名（M10-877 試験から 210 名，M10-880 試験から 213 名）が M11-327 試験の期間中にアダリムマブを 1 回以上投与されており，423 名中 371 名を ITT 集団に含めた（表 2.7.3-49）。ITT 集団の 371 名中，本試験組入れ時に活動性ぶどう膜炎であった被験者は 244 名，非活動性ぶどう膜炎であった被験者は 127 名であった。治験実施計画書を遵守していなかった実施医療機関で第 III 相プラセボ対照試験に参加した被験者，組入れ後に除外基準 5 番（増殖糖尿病網膜症，高度の非増殖糖尿病網膜症又は糖尿病性網膜症による臨床的に重大な黄斑浮腫）に該当した被験者，硝子体切除歴があるか M11-327 試験期間中に硝子体切除術を受けた被験者，又は M11-327 試験期間中に白内障の手術を受けた被験者は ITT 集団から除外した。

- ITT 集団 371 名中 105 名が本試験を中止した（表 2.7.3-50）。最も多かった中止理由は有害事象であり，有害事象を主な理由として治験薬の投与を中止した被験者は合計 42 名（11.3%）であった。
- 安全性解析対象集団 423 名でのアダリムマブへの曝露期間の平均値は 479 日であった（表 2.7.3-51）。
- M11-327 試験では，ITT 集団 371 名中 266 名がアダリムマブを継続して投与したことから，アダリムマブは，継続投与期間を通して疾患をコントロールしたことが示唆された。

M11-327 試験の有効性の予備的解析の結果（2015 年 4 月 30 日カットオフのデータ）を以下に示す。

- 本試験組入れ時のステロイド（全身投与）投与量の平均値は，非活動性かつ非感染性ぶどう膜炎患者と比べて活動性かつ非感染性ぶどう膜炎患者の方が高用量であった。ステロイド投与量の平均値は，全被験者（投与 0 週時に活動性又は非活動性ぶ

どう膜炎であった被験者）で投与 2 週時から経時的に減少した。本試験組入れ時に活動性であった被験者でのステロイド投与量の平均値は，組入れ時が約 13 mg/日，12 ヵ月経過時点が 4 mg/日であり，臨床的に意義のあるステロイド（全身投与）の減量が達成された（図 2.7.3-11）。

- 各評価時期で両眼に活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が新たに認められなかった被験者の割合は，投与 12 週時以降の評価時期では 93%以上であった（図 2.7.3-12 及び図 2.7.3-13）。
- 本試験組入れ時に両眼の前房内細胞のグレードが 0.5+以下であった被験者の割合は，本試験に組入れ時に活動性であった被験者（49.6%）と比べて非活動性であった被験者（96.1%）の方が高かった（図 2.7.3-14 及び図 2.7.3-15）。本試験組入れ時に活動性であった被験者では，両眼の前房内細胞のグレードが 0.5+以下であった被験者の割合が大幅に上昇した（投与 0 週時：49.6%，投与 4 週時から投与 126 週時：87%超）。
- 各評価時期で両眼の硝子体混濁のグレードが 0.5+以下であった被験者の割合は，本試験組入れ時に活動性であった被験者（40.6%）と比べて非活動性の被験者（92.1%）の方が高かった（図 2.7.3-16 及び図 2.7.3-17）。本試験組入れ時に活動性であった被験者では，両眼の硝子体混濁のグレードが 0.5+以下であった被験者の割合が大幅に上昇した（投与 0 週時：40.6%，投与 8 週時から投与 126 週時：78%超）。

<u>考察及び結論</u>

第 III 相プラセボ対照試験 2 試験（メイン試験）では，プラセボを投与した被験者と比べてアダリムマブを投与した被験者の方が再燃までの期間の中央値が長かった。また，医師にとって解釈が容易であり，臨床的に意義のある転帰である再燃のリスクが約 50%低下した。これらの 2 試験で用いた再燃までの期間は，ぶどう膜炎における臨床的に意義のある転帰を取り入れた複合評価項目であった。M10-877 試験では，ステロイドを初期バーストとして 60 mg/日投与し，その後，漸減終了した活動性かつ非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎患者において，アダリムマブは疾患活動性のコントロールの達成及び維持で有意な改善を示した（ハザード比：0.50，95%CI：0.36–0.70，$P < 0.001$）。M10-880 試験では，ステロイド依存性の非活動性かつ非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎患者に対し，アダリムマブはステロイドの使用を節約できる効果を示し，疾患活動性のコントロールを維持しつつ，ステロイドを漸減する能力を有意に改善した。（ハザード比：0.57，95%CI：0.39–0.84，$P = 0.004$）。このステロイドの使用を節約できる効果は，第 III 相プラセボ対照試験の両方で認められ，非盲検継続投与試験の予備的結果で裏付けられた。更に，再燃リスクの低下及び再燃までの期間の延長が認められたことにより，アダリムマブは両被験者集団（活動性及び非活動性の非感染性ぶどう膜炎患者）に対し，臨床的に意義のある効果を示した。また，第 III 相プラセボ対照試験 2 試験で，アダリムマブは，投与 6 週時（M10-877 試験）又は投与 2 週時（M10-880 試験）という早期から効果を示し，その効果は，両試験で投与 80 週時まで持続した。全般的に，アダリムマブは，第 III 相プラセボ対

照試験 2 試験の対象患者集団において疾患活動性のコントロールの達成及び維持効果を早期に示し，その効果は持続した。

再燃に至った要因は，プラセボを投与した被験者と比べてアダリムマブを投与した被験者の方がおおむね少なかった。すなわち，アダリムマブを投与した被験者では，再燃に至った要因（炎症性病変，前房内細胞のグレード及び硝子体混濁のグレードの変化，logMAR 最高矯正視力の低下）が少なかったことから示されたように，再燃の重症度がプラセボを投与した被験者と比べておおむね低かった。

アダリムマブは，活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード又は logMAR 最高矯正視力の低下で再燃が認められた被験者の割合を低下させた。M10-880 試験では，ぶどう膜炎に対する臨床的に意義のある転帰を取り入れた主要評価項目の構成項目のうち，炎症関連の各項目（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード及び硝子体混濁のグレード）で判定した再燃のリスクを個々に解析した結果，投与群間で数値的な差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で改善が認められた。また，logMAR 最高矯正視力（主要評価項目の判定に用いた 4 番目の項目）で判定した再燃のリスクで，投与群間に統計学的有意差が認められた。試験組入れ時に非活動性であった被験者での結果は，試験組入れ時に活動性であった被験者を対象とした M10-877 試験で認められた結果（アダリムマブは，活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード又は logMAR 最高矯正視力の低下で再燃が認められた被験者の割合を低下させ，投与群間で統計学的有意差が認められた）と同様の傾向であった。M10-877 試験では，主要評価項目を構成する各項目（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力［事後解析］）で判定した再燃までの期間を解析した結果，再燃のリスクは，プラセボ群と比べてアダリムマブ群でそれぞれ 62%（$P = 0.001$），49%（$P = 0.010$），68%（$P < 0.001$）及び 44%（$P = 0.040$）低下した。

アダリムマブは，後眼部の炎症（硝子体混濁，炎症性病変又は黄斑浮腫など）に対して更に著しい効果を示した。特に M10-877 試験では，再燃を示す炎症関連項目（硝子体混濁のグレード，前房内細胞のグレード及び炎症性の病変）でアダリムマブの効果が示され，更に失明に大きな影響を及ぼす項目である硝子体混濁のグレード及び炎症性の病変でより高い効果が認められた。

アダリムマブは視力の安定に有効であることが示された。M10-877 試験及び M10-880 試験では，アダリムマブがぶどう膜炎治療で最も重要な目標の一つである失明のリスクを低下させることが示された（M10-877 試験の logMAR 最高矯正視力［事後解析］：ハザード比：0.56，95%CI：0.32–0.98，$P = 0.040$，M10-880 試験の logMAR 最高矯正視力：ハザード比：0.33，95%CI：0.16–0.70，$P = 0.002$）。

第 III 相プラセボ対照試験 2 試験で，アダリムマブは OCT で黄斑浮腫が認められるまでの期間を延長させることが示唆された。M10-877 試験（試験組入れ時に活動性であった被験者）では，ベースライン時に黄斑浮腫が認められた被験者，黄斑円孔又は網膜剥離が認められた被験者を除外し，黄斑浮腫を嚢胞形成ではなく臨床的に重大な網膜肥厚が認められることと定義し

て黄斑浮腫に関する事後解析を行った結果，黄斑浮腫のリスクはプラセボ群と比べてアダリムマブ群で67%低下した（ハザード比：0.33，95%CI：0.12–0.90，$P=0.023$）。

第 III 相プラセボ対照試験 2 試験では，寛解を達成した被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下かつ硝子体混濁のグレードが 0.5 以下），ステロイド休薬後に寛解を達成した被験者，炎症が認められなかった被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0 かつ硝子体混濁のグレードが 0）及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者の割合は，ほとんどの時点でプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が高かった。しかし，統計的学的有意差は一貫して認められず，一部では被験者数が少なかった。

第 III 相プラセボ対照試験 2 試験では，VFQ-25 スコアの平均変化量の経時的な減少はプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が小さかった。M10-877 試験では，全体的見え方，目の痛み，近見視力による行動，見え方による心の健康及び複合スコアの平均変化量の減少で，投与群間に統計学的有意差が認められ，アダリムマブ群の方が優れた結果を示した（それぞれ $P=0.011$，$P<0.001$，$P=0.036$，$P=0.033$ 及び $P=0.010$）。M10-880 試験では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で統計学的に優れた結果が認められた項目は，全体的見え方及び見え方による心の健康のみであった（それぞれ $P=0.003$ 及び $P=0.022$）。これより，アダリムマブは視力を改善・安定させ，視力機能の低下を遅らせることが示唆された。

本概要に示した M10-877 試験及び M10-880 試験の結果から，アダリムマブは非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎患者に対して有効な治療法の一つとなる可能性が示唆された。日本人サブ試験の被験者数は少なく，特に M10-877 試験（試験組入れ時に活動性であった被験者）の被験者数は少なかったが，アダリムマブは日本人患者にも有効であると考えられた。日本人サブ試験 2 試験に組入れられた日本人被験者 48 名のうち，39 名（ITT 集団）が非盲検継続投与試験（M11-327 試験）に移行し，このうち 28 名が 2015 年 4 月 30 日時点で継続中であった（M11-327 試験 Supplementary［5.3.5.3-2］Table 14.1__1.2）。

<u>併合解析集団</u>

第 III 相プラセボ対照試験 2 試験のそれぞれの併合解析集団では，主要評価項目，順位付け副次評価項目及びその他の有効性評価項目の結果でメイン試験と同様の傾向が認められた。

M10-877 試験の併合解析集団では，メイン試験と同様に，主要評価項目で統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で再燃のリスクが 44%低下し（ハザード比：0.56，95%CI：0.40–0.76，$P<0.001$），主要評価項目の目標を達成した。また，順位付け副次評価項目のうち，第 3 順位までの項目（最善値と比較した治験終了時の前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力の変化量）でも統計学的有意差が認められ，アダリムマブ群の方が優れた結果を示した（それぞれ $P=0.019$，$P<0.001$ 及び $P=0.008$）。併合解析集団での有効性の結果は，メイン試験と同様の傾向を示したが，メイン試験と同様に，併合解析集団の結果で投与群間に統計学的有意差が認められなかった項目があった。詳細を以下に示す。

順位付け副次評価項目：

- 順位付け副次評価項目のうち，第 4 順位（OCT で黄斑浮腫が認められるまでの期間），第 5 順位（投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了時の CRT の変化率），第 7 順位（投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了時の VFQ-25 サブ項目である遠見視力による行動のスコアの変化量）及び第 8 順位（投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了時の VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量）で統計学的有意差は認められなかったが，数値的にはプラセボ群と比べてアダリムマブ群で改善が認められ，臨床的に意義のある結果であると考えられた（ITT 集団）。
- 順位付け副次評価項目の第 5 順位：投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了時の CRT の平均変化率について，治験実施計画書で規定した解析及び事後解析（黄斑円孔又は網膜剥離が認められる被験者を除外した解析）を行った結果，アダリムマブ群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかった（全被験者：$P = 0.428$，黄斑円孔又は網膜剥離が認められる被験者を除外した解析：$P = 0.409$）。しかし，いずれの解析でも，投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了時の CRT の平均変化率は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で数値的に改善が認められたことから，アダリムマブ群で CRT の増加が抑制されることが示された。

視力関連機能：

- メイン試験と同様に，投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了時の VFQ-25 スコアの平均変化量の減少は，色覚及び周辺視覚を除き，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が小さかった。しかし，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で統計学的に有意に優れていたサブ項目は，メイン試験とは異なり，複合スコア，全般的健康感，全体的見え方，目の痛み及び見え方による心の健康であった。しかし，遠見視力及び近見視力による行動のスコアの変化量では，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

M10-880 試験の併合解析集団では，メイン試験の結果と同様に，主要評価項目で統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で再燃のリスクが 48%低下し（ハザード比：0.52，95%CI：0.37–0.74，$P < 0.001$），主要評価項目の目標を達成した。また，メイン試験の結果と同様に，試験期間中，プラセボと比べてアダリムマブの効果は速やかに発現し，持続性が認められた。再燃までの期間（中央値，ITT 集団）は，プラセボ群（5.6 ヵ月）と比べてアダリムマブ群（18 ヵ月超，本試験の終了時点で，再燃例が被験者の半数未満であったため，推定不能）の方が長かった。併合解析集団での有効性の結果は，メイン試験と同様の傾向を示したが，異なる結果が数点認められた。詳細を以下に示す。

主要評価項目の構成項目：

- 各構成項目（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力。各項目で個別に解析）で判定した再燃までの期間（主要評価項目）を解析した結果，活動性の炎症性病変，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力で判定した再燃のリスクで統計学的有意差が認められ，プラセ

ボ群と比べてアダリムマブ群でそれぞれ 55%（$P = 0.014$），54%（$P = 0.045$）及び 67%（$P = 0.001$）低下した。この結果と異なり，メイン試験の再燃までの期間で投与群間に統計学的有意差が認められたのは，logMAR 最高矯正視力で判定した場合のみであった。

順位付け副次評価項目：

- 順位付け副次評価項目の第 2 順位（ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレードの変化量，$P = 0.016$）及び第 3 順位（ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力の変化量，$P = 0.044$）では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で名義上の有意水準での有意差が認められた。この結果と異なり，メイン試験では，順位付け副次評価項目の全項目で，投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

日本人サブ試験

M10-877 試験

- 被験者の大部分（11/16 名）は女性であり，全被験者が日本人であった。年齢は平均 50.88 歳であった。人口統計学的特性，病歴，ぶどう膜炎の病歴又はベースラインの疾患特性で投与群間に臨床的に意義のある差は認められなかった。すべての被験者が非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎と診断され，多くの被験者（87.5%）が両眼とも罹患していると診断された。
- 有効性の主要評価項目である再燃までの期間（炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び視力の 4 項目で判定）の解析では，アダリムマブ群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかった（ハザード比：1.20，95%CI：0.41–3.54）。日本人サブ試験の大部分及びプラセボ群では全例を占めていた汎ぶどう膜炎では，再燃までの期間の中央値はプラセボ群が 2.8 ヵ月，アダリムマブ群が 4.6 ヵ月で，アダリムマブ群の方が数値的に良好な結果であり（ハザード比：0.82，95%CI：0.24–2.80，表 2.7.3-17），メイン試験と同じ方向性が示された。
- メイン試験が終了した時点で日本人サブ試験も終了したため，国内で組入れられ，ランダムに割付けられた被験者は合計 16 名であった。このため，日本人サブ試験の被験者数が少なかったことから，2 つの投与群間の有効性データの比較は限定的であり，結果の解釈は注意を要すると考えた。

M10-880 試験

- 被験者の多く（19/32 名）は女性であり，韓国系日本人の 1 名を除いた全被験者が日本人であった。年齢は平均で約 47 歳であった。体重，アルコール摂取及び喫煙状況では，プラセボ群とアダリムマブ群との間で差が認められたが，全体的に人口統計学的特性は同様であった。すべての被験者が非感染性の後部又は汎ぶどう膜炎と診断され，多くの被験者（90.6%）が両眼とも罹患していると診断された。
- 有効性の主要評価項目である再燃までの期間の解析では，アダリムマブ群で改善が認められた（ハザード比：0.45，95%CI：0.20–1.03）。再燃までの期間の中央値は，アダリムマブ群が 2.9 ヵ月，プラセボ群が 2.1 ヵ月であった。

- 日本人サブ試験では，被験者数が少なかったことから，2 つの投与群間の有効性データの比較は限定的であった。

日本人サブ試験のみでは被験者数が少なく，メイン試験との類似性を検討するための検出力しか得られなかった。M10-877 試験では，目標被験者数を達成できず，1 名で認められた外れ値が試験結果に重要な影響を及ぼしたため，メイン試験と日本人サブ試験の類似性は認められなかった。しかし，日本人サブ試験の被験者の大部分が汎ぶどう膜炎であったことから，メイン試験の汎ぶどう膜炎の部分集団の結果と比較した結果，同じ方向性が示された。更に，事後解析で外れ値を示した被験者を除外した結果，メイン試験との類似性が認められ，この 1 名が結果に大きな影響を与えたことが明らかとなった。M10-880 試験では，類似性を検討するために必要な目標被験者数を達成し，メイン試験との類似性が認められた。M10-877 試験と同様に，M10-880 試験の日本人サブ試験の多くの被験者は汎ぶどう膜炎であり，その割合はメイン試験の約 2 倍であった。また，日本人サブ試験ではバードショット網脈絡膜症の被験者は認められず，サルコイドーシスの被験者の割合はメイン試験の約 3 倍であった。本件に関する参考として，医薬品[redacted]相談の照会事項回答に添付した日本人被験者データを付録 C（2.7.3.6.3 項）に添付する。

併合解析集団及び日本人サブ試験の結果より，アダリムマブは，非感染性の中間部，後部及び汎ぶどう膜炎の日本人患者に対し，適切な治療法であると考えられた。

非盲検継続投与試験（M11-327 試験）

M11-327 試験は非盲検試験であり，予備的な結果であったが，本試験の結果より，アダリムマブは非感染性ぶどう膜炎患者に対し，ステロイドの使用を節約する際の選択肢の一つとして安全かつ有効であり，その効果は長期間持続することが示された。

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 付録 A：M10-877 試験及び M10-880 試験の結果（メイン試験，併合解析集団及び日本人サブ試験）

表 2.7.3-23. 被験者の内訳（M10-877 試験及び M10-880 試験，ITT 集団）

	ITT 集団，n (%)											
	M10-877 試験 (活動性ぶどう膜炎)						M10-880 試験 (非活動性ぶどう膜炎)					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
被験者の内訳	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
投与 80 週時を完了	4	12	5	12	1	0	17	30	17	31	0	1
投与 80 週時以前に完了 [a]	12	20	13	20	1	0	17	26	18	28	1	2
再燃	84	60	90	68	6	8	61	45	75	57	14	12
	ITT 集団，n (%)											
治験薬 (プラセボ / アダリムマブ) 投与の早期中止	7 (6.5)	18 (16.4)	7 (6.1)	18 (15.3)	0	0	16 (14.4)	14 (12.2)	17 (13.4)	15 (11.5)	1 (6.3)	1 (6.3)
中止の主な理由 [b]												
有害事象	3 (2.8)	10 (9.1)	3 (2.6)	10 (8.5)	0	0	7 (6.3)	10 (8.7)	7 (5.5)	11 (8.4)	0	1 (6.3)
効果不十分	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0	3 (2.7)	0	3 (2.4)	0	0	0
同意撤回	0	2 (1.8)	0	2 (1.7)	0	0	3 (2.7)	2 (1.7)	3 (2.4)	2 (1.5)	0	0
追跡不能	0	4 (3.6)	0	4 (3.4)	0	0	3 (2.7)	0	3 (2.4)	0	0	0
その他 [c]	3 (2.8)	5 (4.5)	3 (2.6)	5 (4.2)	0	0	3 (2.7)	2 (1.7)	4 (3.1)	2 (1.5)	1 (6.3)	0

a. 再燃例が予定例数に達したため，本試験を中止しなければならなかった被験者。

b. 治験薬（プラセボ / アダリムマブ）の投与中止例で複数の中止理由が報告された場合は，それぞれの中止理由を計数した。このため，各中止理由の合計被験者数が全体の中止した被験者数を上回る場合がある。

c. 「その他」の中止理由には，有害事象，効果不十分，同意撤回及び追跡不能を除くすべての中止理由を含めた。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.1__1.1.M，Table 14.1__2.1.1.M，Table 14.1__1.1.I，Table 14.1__2.1.1.I，Table 14.1__1.1.J，Table 14.1__2.1.1.J，M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.1__1.1.M，Table 14.1__2.1.1.M，Table 14.1__1.1.I，Table 14.1__2.1.1.I，Table 14.1__1.1.J，Table 14.1__2.1.1.J

表 2.7.3-24.　人口統計学的特性（M10-877 試験及び M10-880 試験，ITT 集団）

	M10-877 試験（活動性ぶどう膜炎）						M10-880 試験（非活動性ぶどう膜炎）					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
特性	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
性別，n (%)												
女性	65 (60.7)	59 (53.6)	70 (60.9)	65 (55.1)	5 (62.5)	6 (75.0)	72 (64.9)	66 (57.4)	82 (64.6)	75 (57.3)	10 (62.5)	9 (56.3)
男性	42 (39.3)	51 (46.4)	45 (39.1)	53 (44.9)	3 (37.5)	2 (25.0)	39 (35.1)	49 (42.6)	45 (35.4)	56 (42.7)	6 (37.5)	7 (43.8)
P 値	0.290		0.371		NA		0.249		0.229		NA	
人種，n (%)												
白人	86 (80.4)	88 (80.0)	86 (74.8)	88 (74.6)	0	0	93 (83.8)	96 (83.5)	93 (73.2)	96 (73.3)	0	0
黒人	12 (11.2)	11 (10.0)	12 (10.4)	11 (9.3)	0	0	8 (7.2)	6 (5.2)	8 (6.3)	6 (4.6)	0	0
アジア人	2 (1.9)	4 (3.6)	10 (8.7)	12 (10.2)	8 (100)	8 (100)	3 (2.7)	3 (2.6)	19 (15.0)	19 (14.5)	16 (100)	16 (100)
アメリカインディアン / アラスカ先住民	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.8)	0	0	0
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	5 (4.7)	6 (5.5)	5 (4.3)	6 (5.1)	0	0	5 (4.5)	9 (7.8)	5 (3.9)	9 (6.9)	0	0
混血	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
P 値	0.945		0.971		NA		0.951		0.992		--	

	M10-877 試験 (活動性ぶどう膜炎)						M10-880 試験 (非活動性ぶどう膜炎)					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
特性	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
民族性, n (%)												
ヒスパニック系又はラテン系	24 (22.4)	11 (10.0)	24 (20.9)	11 (9.3)	--	--	25 (22.5)	25 (21.7)	25 (19.7)	25 (19.1)	--	--
該当なし	83 (77.6)	99 (90.0)	91 (79.1)	107 (90.7)	--	--	86 (77.5)	90 (78.3)	102 (80.3)	106 (80.9)	--	--
年齢, n (%)												
< 30 歳	21 (19.6)	23 (20.9)	23 (20.0)	23 (19.5)	2 (25.0)	0	25 (22.5)	20 (17.4)	27 (21.3)	21 (16.0)	2 (12.5)	1 (6.3)
30 – < 49 歳	48 (44.9)	57 (51.8)	50 (43.5)	60 (50.8)	2 (25.0)	3 (37.5)	52 (46.8)	55 (47.8)	58 (45.7)	64 (48.9)	6 (37.5)	9 (56.3)
≥ 50 歳	38 (35.5)	30 (27.3)	42 (36.5)	35 (29.7)	4 (50.0)	5 (62.5)	34 (30.6)	40 (34.8)	42 (33.1)	46 (35.1)	8 (50.0)	6 (37.5)
P 値	0.414		0.471		NA		0.590		0.558		NA	
年齢, n (%)												
< 40 歳	52 (48.6)	47 (42.7)	55 (47.8)	47 (39.8)	3 (37.5)	0	50 (45.0)	47 (40.9)	55 (43.3)	52 (39.7)	5 (31.3)	5 (31.3)
40 – 64 歳	47 (43.9)	49 (44.5)	50 (43.5)	55 (46.6)	3 (37.5)	6 (75.0)	53 (47.7)	63 (54.8)	63 (49.6)	73 (55.7)	10 (62.5)	10 (62.5)
≥ 65 歳	8 (7.5)	14 (12.7)	10 (8.7)	16 (13.6)	2 (25.0)	2 (25.0)	8 (7.2)	5 (4.3)	9 (7.1)	6 (4.6)	1 (6.3)	1 (6.3)
P 値	0.389		0.331		NA		0.455		0.507		NA	

	M10-877 試験 (活動性ぶどう膜炎)						M10-880 試験 (非活動性ぶどう膜炎)					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
特性	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
年齢 (歳)												
平均値 ± SD	42.6 ± 14.24	42.7 ± 15.62	43.0 ± 14.54	43.5 ± 15.52	47.88 ± 18.620	53.88 ± 9.920	42.22 ± 13.978	42.85 ± 12.927	42.96 ± 14.056	43.18 ± 12.719	48.13 ± 13.937	45.50 ± 11.195
中央値	40.0	41.0	40.0	42.0	50.50	55.50	42.00	44.00	44.00	44.00	51.00	44.50
最小値 – 最大値	18.0–79.0	18.0–81.0	18.0–79.0	18.0–81.0	22.0–70.0	41.0–65.0	20.0–79.0	18.0–75.0	20.0–79.0	18.0–75.0	20.0–67.0	27.0–66.0
P 値	0.971		0.813		NA		0.723		0.898		NA	

NA = 該当なし

注：投与群間差の *P* 値は，分類変数（性別，人種［白人対白人以外の比較］及び年齢分布）は χ^2 検定又は Fisher の直接確率法，連続変数（年齢及び体重）は一元配置 ANOVA を用いて算出した。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.1__4.1.M, Table 14.1__4.2.M, Table 14.1__4.1.I, Table 14.1__4.2.I, Table 14.1__4.1.J, Table 14.1__4.2.J, M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.1__4.1.M, Table 14.1__4.2.M, Table 14.1__4.1.I, Table 14.1__4.2.I, Table 14.1__4.1.J, Table 14.1__4.2.J

表 2.7.3-25. ベースラインの疾患特性（M10-877 試験及び M10-880 試験，ITT 集団）

	M10-877 試験（活動性ぶどう膜炎）						M10-880 試験（非活動性ぶどう膜炎）					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
特性	n (%)											
前房内細胞のグレード (左眼)												
グレード 0	48 (44.9)	51 (46.4)	56 (48.7)	54 (45.8)	8 (100)	3 (37.5)	88 (79.3)	93 (80.9)	101 (79.5)	102 (77.9)	13 (81.3)	9 (56.3)
グレード 0.5	27 (25.2)	24 (21.8)	27 (23.5)	28 (23.7)	0	4 (50.0)	23 (20.7)	22 (19.1)	26 (20.5)	29 (22.1)	3 (18.8)	7 (43.8)
グレード 1	13 (12.1)	15 (13.6)	13 (11.3)	16 (13.6)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
グレード 2	18 (16.8)	15 (13.6)	18 (15.7)	15 (12.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
グレード 3	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)	4 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
グレード 4	0	1 (0.9)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
前房内細胞のグレード (右眼)												
グレード 0	52 (48.6)	48 (43.6)	58 (50.4)	52 (44.1)	6 (75.0)	4 (50.0)	89 (80.2)	89 (77.4)	102 (80.3)	101 (77.1)	13 (81.3)	12 (75.0)
グレード 0.5	23 (21.5)	30 (27.3)	25 (21.7)	33 (28.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	22 (19.8)	26 (22.6)	25 (19.7)	30 (22.9)	3 (18.8)	4 (25.0)
グレード 1	12 (11.2)	14 (12.7)	12 (10.4)	15 (12.7)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
グレード 2	14 (13.1)	12 (10.9)	14 (12.2)	12 (10.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
グレード 3	6 (5.6)	6 (5.5)	6 (5.2)	6 (5.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
グレード 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	M10-877 試験 (活動性ぶどう膜炎)						M10-880 試験 (非活動性ぶどう膜炎)					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
特性	n (%)											
硝子体混濁のグレード (左眼)												
グレード 0	24 (22.4)	24 (21.8)	25 (21.7)	26 (22.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	79 (71.2)	78 (67.8)	90 (70.9)	84 (64.1)	11 (68.8)	6 (37.5)
グレード 0.5	24 (22.4)	24 (21.8)	24 (20.9)	27 (22.9)	0	3 (37.5)	32 (28.8)	37 (32.2)	37 (29.1)	47 (35.9)	5 (31.3)	10 (62.5)
グレード 1	29 (27.1)	24 (21.8)	34 (29.6)	24 (20.3)	5 (62.5)	0	0	0	0	0	0	0
グレード 2	29 (27.1)	33 (30.0)	30 (26.1)	36 (30.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	0	0	0	0	0	0
グレード 3	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.7)	3 (2.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
グレード 4	0	2 (1.8)	0	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体混濁のグレード (右眼)												
グレード 0	25 (23.4)	22 (20.0)	25 (21.7)	24 (20.3)	0	2 (25.0)	78 (70.3)	83 (72.2)	87 (68.5)	89 (67.9)	9 (56.3)	6 (37.5)
グレード 0.5	20 (18.7)	30 (27.3)	20 (17.4)	31 (26.3)	0	1 (12.5)	33 (29.7)	32 (27.8)	40 (31.5)	42 (32.1)	7 (43.8)	10 (62.5)
グレード 1	26 (24.3)	24 (21.8)	30 (26.1)	26 (22.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	0	0	0	0	0	0
グレード 2	32 (29.9)	31 (28.2)	35 (30.4)	34 (28.8)	3 (37.5)	3 (37.5)	0	0	0	0	0	0
グレード 3	4 (3.7)	3 (2.7)	5 (4.3)	3 (2.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
グレード 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	M10-877 試験 (活動性ぶどう膜炎)						M10-880 試験 (非活動性ぶどう膜炎)					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
特性	n (%)											
脈絡網膜病変 (左眼)												
あり	44 (41.1)	44 (40.0)	48 (41.7)	48 (40.7)	4 (50.0)	4 (50.0)	0	0	0	0	0	0
なし	63 (58.9)	66 (60.0)	67 (58.3)	70 (59.3)	4 (50.0)	4 (50.0)	111 (100)	115 (100)	127 (100)	131 (100)	16 (100)	16 (100)
P 値[b]	--		--		NA		--[a]		--[a]		NA	
脈絡網膜病変 (右眼)												
あり	40 (37.4)	46 (41.8)	45 (39.1)	52 (44.1)	5 (62.5)	6 (75.0)	0	0	0	0	0	0
なし	67 (62.6)	64 (58.2)	70 (60.9)	66 (55.9)	3 (37.5)	2 (25.0)	111 (100)	115 (100)	127 (100)	131 (100)	16 (100)	16 (100)
P 値[b]	0.789		0.747		NA		--[a]		--[a]		NA	
網膜血管病変 (左眼)												
あり	40 (37.4)	45 (40.9)	45 (39.1)	51 (43.2)	5 (62.5)	6 (75.0)	0	0	0	0	0	0
なし	67 (62.6)	65 (59.1)	70 (60.9)	67 (56.8)	3 (37.5)	2 (25.0)	111 (100)	115 (100)	127 (100)	131 (100)	16 (100)	16 (100)
P 値[b]	--		--		NA		--[a]		--[a]		NA	
網膜血管病変 (右眼)												
あり	35 (32.7)	39 (35.5)	41 (35.7)	43 (36.4)	6 (75.0)	4 (50.0)	0	0	0	0	0	0
なし	72 (67.3)	71 (64.5)	74 (64.3)	75 (63.6)	2 (25.0)	4 (50.0)	111 (100)	115 (100)	127 (100)	131 (100)	16 (100)	16 (100)
P 値[b]	0.602		0.678		NA		--[a]		--[a]		NA	

NA = 該当なし

a. 被験者数が 0 であるため，病変についての P 値は算出しなかった。

b. 集積した観測値で補正した χ^2 検定による投与群間差の P 値（右眼及び左眼を合算）。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.1__5.3.M, Table 14.1__5.4.M, Table 14.1__5.3.I, Table 14.1__5.4.I, Table 14.1__5.3.J, Table 14.1__5.4.J, M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.1__5.3.M, Table 14.1__5.4.M, Table 14.1__5.3.I, Table 14.1__5.4.I, Table 14.1__5.3.J, Table 14.1__5.4.J

表 2.7.3-26. ぶどう膜炎の診断及び病歴（M10-877 試験及び M10-880 試験，ITT 集団）

	M10-877 試験 (活動性ぶどう膜炎)						M10-880 試験 (非活動性ぶどう膜炎)					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
特性	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
ぶどう膜炎診断日からの期間 (月)												
平均値 ± SD	51.01 ± 72.170	40.19 ± 51.258	51.42 ± 71.892	41.35 ± 53.726	56.97 ± 72.543	57.28 ± 83.802	62.87 ± 67.653	59.52 ± 64.497	59.67 ± 65.206	58.35 ± 61.834	37.48 ± 39.375	49.96 ± 37.888
中央値 (最小値–最大値)	24.08 (1.2 – 554.9)	18.96 (1.5 – 305.9)	24.05 (1.2 – 554.9)	18.07 (1.5 – 305.9)	14.98 (3.5–204.7)	16.62 (2.6–220.2)	39.33 (4.1–393.8)	34.56 (2.4–381.0)	37.72 (4.1–393.8)	35.32 (2.4–381.0)	22.95 (9.1–153.7)	46.37 (7.6–112.4)
P 値	0.203[a]		0.226[a]		NA		0.703[a]		0.868[a]		NA	
直近の再燃からの期間 (月)	n = 106	n = 110	n = 114	n = 118								
平均値 ± SD	10.01 ± 14.878	10.31 ± 17.175	9.88 ± 14.386	10.00 ± 16.631	8.23 ± 4.147	5.76 ± 2.717	5.07 ± 3.873	5.65 ± 3.826	5.03 ± 3.795	5.52 ± 3.777	4.75 ± 3.293	4.62 ± 3.380
中央値 (最小値–最大値)	5.85 (1.3 – 107.7)	5.70 (0.6 – 122.6)	6.06 (1.3 – 107.7)	5.70 (0.6 – 122.6)	7.72 (1.4–14.7)	5.50 (2.6–10.8)	3.48 (1.0–18.9)	4.37 (0.9–18.0)	3.45 (1.0–18.9)	4.37 (0.9–18.0)	3.01 (1.1–11.3)	4.25 (1.4–12.5)
P 値	0.891[a]		0.954[a]		NA		0.262[a]		0.298[a]		NA	

特性	M10-877 試験 (活動性ぶどう膜炎)						M10-880 試験 (非活動性ぶどう膜炎)					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
現在の再燃の持続期間 (日)												
平均値 ± SD	72.28 ± 84.403	68.55 ± 94.489	76.17 ± 85.901	67.98 ± 91.558	128.13 ± 94.759	60.13 ± 31.814	NA	NA	NA	NA	NA	NA
中央値 (最小値–最大値)	44.00 (0.0–621.0)	45.00 (7.0–755.0)	47.00 (0.0–621.0)	45.00 (7.0–755.0)	95.00 (22.0–308.0)	57.00 (26.0–102.0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
P 値	0.760[a]		0.483[a]		NA		NA		NA		NA	
直近の再燃時のプレドニゾンの投与量 (mg)	n = 106	n = 110	n = 114	n = 118								
平均値 ± SD	9.92 ± 14.978	12.01 ± 18.038	10.04 ± 14.756	12.00 ± 17.822	11.63 ± 12.118	11.88 ± 15.570	8.16 ± 9.766	8.79 ± 11.544	8.47 ± 9.479	9.20 ± 11.020	10.63 ± 7.042	12.09 ± 5.438
中央値 (最小値–最大値)	0.00 (0.0 – 60.0)	5.00 (0.0 – 80.0)	0.00 (0.0 – 60.0)	5.00 (0.0 – 80.0)	11.50 (0.0–30.0)	5.00 (0.0–40.0)	5.00 (0.0–60.0)	5.00 (0.0–60.0)	5.00 (0–60.0)	6.70 (0–60.0)	10.00 (0–25.0)	12.50 (0–20.0)
P 値	0.356[a]		0.363[a]		NA		0.658[a]		0.573[a]		NA	

特性	M10-877 試験 (活動性ぶどう膜炎)						M10-880 試験 (非活動性ぶどう膜炎)					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
ぶどう膜炎の種類，n (%)												
中間部ぶどう膜炎	23 (21.5)	24 (21.8)	23 (20.0)	25 (21.2)	0	1 (12.5)	30 (27.0)	17 (14.8)	30 (23.6)	17 (13.0)	0	0
後部ぶどう膜炎	37 (34.6)	36 (32.7)	37 (32.2)	38 (32.2)	0	2 (25.0)	34 (30.6)	39 (33.9)	35 (27.6)	41 (31.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
汎ぶどう膜炎	47 (43.9)	50 (45.5)	55 (47.8)	55 (46.6)	8 (100)	5 (62.5)	46 (41.4)	57 (49.6)	61 (48.0)	71 (54.2)	15 (93.8)	14 (87.5)
中間部 / 後部ぶどう膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P 値	0.958[b]		0.971[b]		NA		0.124[b]		0.141[b]		NA	
診断，n (%)												
特発性ぶどう膜炎	45 (42.1)	36 (32.7)	49 (42.6)	39 (33.1)	4 (50.0)	3 (37.5)	40 (36.0)	29 (25.2)	44 (34.6)	33 (25.2)	4 (25.0)	4 (25.0)
バードショット網脈絡膜症	20 (18.7)	24 (21.8)	20 (17.4)	24 (20.3)	0	0	15 (13.5)	15 (13.0)	15 (11.8)	15 (11.5)	0	0
多巣性脈絡膜炎 / 汎ぶどう膜炎	3 (2.8)	8 (7.3)	3 (2.6)	8 (6.8)	0	0	2 (1.8)	5 (4.3)	2 (1.6)	5 (3.8)	0	0
VKH	14 (13.1)	11 (10.0)	14 (12.2)	12 (10.2)	0	1 (12.5)	25 (22.5)	26 (22.6)	29 (22.8)	34 (26.0)	4 (25.0)	8 (50.0)
サルコイドーシス	8 (7.5)	10 (9.1)	12 (10.4)	12 (10.2)	4 (50.0)	2 (25.0)	14 (12.6)	18 (15.7)	20 (15.7)	22 (16.8)	6 (37.5)	4 (25.0)
ベーチェット病	4 (3.7)	12 (10.9)	4 (3.5)	14 (11.9)	0	2 (25.0)	6 (5.4)	10 (8.7)	7 (5.5)	10 (7.6)	1 (6.3)	0
その他	13 (12.1)	9 (8.2)	13 (11.3)	9 (7.6)	0	0	9 (8.1)	12 (10.4)	10 (7.9)	12 (9.2)	1 (6.3)	0
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

特性	M10-877 試験 (活動性ぶどう膜炎)						M10-880 試験 (非活動性ぶどう膜炎)					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
罹患眼，n (%)												
左眼	5 (4.7)	5 (4.5)	5 (4.3)	6 (5.1)	0	1 (12.5)	3 (2.7)	2 (1.7)	3 (2.4)	3 (2.3)	0	1 (6.3)
右眼	3 (2.8)	7 (6.4)	4 (3.5)	7 (5.9)	1 (12.5)	0	4 (3.6)	1 (0.9)	5 (3.9)	2 (1.5)	1 (6.3)	1 (6.3)
両眼	99 (92.5)	98 (89.1)	106 (92.2)	105 (89.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	104 (93.7)	112 (97.4)	119 (93.7)	126 (96.2)	15 (93.8)	14 (87.5)
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P 値	0.554[b]		0.646[b]		NA		0.302[b]		0.511[b]		NA	
過去 12 ヵ月間の再燃回数，n (%)												
1	19 (17.8)	18 (16.4)	20 (17.4)	20 (16.9)	1(12.5)	2 (25.0)	46 (41.4)	48 (41.7)	51 (40.2)	57 (43.5)	5 (31.3)	9 (56.3)
2	46 (43.0)	54 (49.1)	50 (43.5)	59 (50.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	40 (36.0)	43 (37.4)	45 (35.4)	46 (35.1)	5 (31.3)	3 (18.8)
≥3	42 (39.3)	38 (34.5)	45 (39.1)	39 (33.1)	3 (37.5)	1 (12.5)	25 (22.5)	24 (20.9)	31 (24.4)	28 (21.4)	6 (37.5)	4 (25.0)
P 値	0.662[b]		0.567[b]		NA		0.951[b]		0.805[b]		NA	

NA = 該当なし

注：診断についての *P* 値は算出しなかった。

a. 一元配置 ANOVA による投与群間差の *P* 値。

b. χ^2 検定（期待度数 5 未満のセルが 20%以上の場合は Fisher の直接確率法）による投与群間差の *P* 値。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.1 6.1.M, Table 14.1 6.2.M, Table 14.1 6.1.I, Table 14.1 6.2.I, Table 14.1 6.1.J, Table 14.1 6.2.J, M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.1 6.1.M, Table 14.1 6.2.M, Table 14.1 6.1.I, Table 14.1 6.2.I, Table 14.1 6.1.J, Table 14.1 6.2.J

表 2.7.3-27.　投与 6 週時以降の再燃基準に該当した数（M10-877 試験）

	メイン試験					併合解析集団					日本人サブ試験				
該当数 投与群	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)
主要解析 (ITT 集団)															
プラセボ群	23 (21.5)	53 (49.5)	19 (17.8)	10 (9.3)	2 (1.9)	25 (21.7)	57 (49.6)	19 (16.5)	12 (10.4)	2 (1.7)	2 (25.0)	4 (50.0)	0	2 (25.0)	0
アダリムマブ群	50 (45.5)	43 (39.1)	14 (12.7)	3 (2.7)	0	50 (42.4)	48 (40.7)	17 (14.4)	3 (2.5)	0	0	5 (62.5)	3 (37.5)	0	0

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2　1.1.2.M, Table 14.2　1.1.2.I, Table 14.2　1.1.2.J

表 2.7.3-28.　投与 6 週時以降の再燃の理由（M10-877 試験）

	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
再燃の理由	プラセボ群 N = 107 n (%)	アダリムマブ群 N = 110 n (%)	プラセボ群 N = 115 n (%)	アダリムマブ群 N = 118 n (%)	プラセボ群 N = 8 n (%)	アダリムマブ群 N = 8 n (%)
脈絡網膜病変 / 網膜血管病変						
該当する	29 (27.1)	17 (15.5)	31 (27.0)	24 (20.3)	2 (25.0)	7 (87.5)
該当しない	78 (72.9)	93 (84.5)	84 (73.0)	94 (79.7)	6 (75.0)	1 (12.5)
前房内細胞のグレード						
該当する	34 (31.8)	24 (21.8)	34 (29.6)	24 (20.3)	0	0
該当しない	73 (68.2)	86 (78.2)	81 (70.4)	94 (79.7)	8 (100)	8 (100)
硝子体混濁のグレード						
該当する	39 (36.4)	16 (14.5)	45 (39.1)	19 (16.1)	6 (75.0)	3 (37.5)
該当しない	68 (63.6)	94 (85.5)	70 (60.9)	99 (83.9)	2 (25.0)	5 (62.5)
視力						
該当する	27 (25.2)	23 (20.9)	29 (25.2)	24 (20.3)	2 (25.0)	1 (12.5)
該当しない	80 (74.8)	87 (79.1)	86 (74.8)	94 (79.7)	6 (75.0)	7 (87.5)

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__1.1.2.M, Table 14.2__1.1.2.I, Table 14.2__1.1.2.J

表 2.7.3-29. 主要評価項目（再燃までの期間）の炎症関連項目（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団）

評価項目 投与群	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間 の中央値 (月)	ハザード 比 [a]	95%CI[b]	*P* 値 [c]
活動性の炎症性病変						
ITT 集団 (N = 217)						
プラセボ群	107	29 (27.1)	8.0			
アダリムマブ群	110	17 (15.5)	NE[d]	0.38	0.21, 0.69	0.001
ベースラインで活動性の炎症性病変を有した被験者 (N = 143)						
プラセボ群	63	25 (39.7)	5.3			
アダリムマブ群	80	17 (21.3)	NE[d]	0.36	0.19, 0.68	<0.001
前房内細胞のグレード						
ITT 集団 (N = 217)						
プラセボ群	107	34 (31.8)	NE[d]			
アダリムマブ群	110	24 (21.8)	NE[d]	0.51	0.30, 0.86	0.010
ベースラインで前房内細胞のグレードが 1 以上であった被験者 (N = 86)						
プラセボ群	42	20 (47.6)	4.2			
アダリムマブ群	44	19 (43.2)	7.4	0.50	0.26, 0.96	0.032
硝子体混濁のグレード						
ITT 集団 (N = 217)						
プラセボ群	107	39 (36.4)	6.2			
アダリムマブ群	110	16 (14.5)	NE[d]	0.32	0.18, 0.58	<0.001
ベースラインで硝子体混濁のグレードが 1 以上であった被験者 (N = 149)						
プラセボ群	72	33 (45.8)	5.7			
アダリムマブ群	77	15 (19.5)	NE[d]	0.36	0.19, 0.66	<0.001
ベースラインで硝子体混濁のグレードが 2 以上であった被験者 (N = 107)						
プラセボ群	52	26 (50.0)	5.6			
アダリムマブ群	55	11 (20.0)	NE[d]	0.32	0.15, 0.64	<0.001
logMAR 最高矯正視力						
ITT 集団 (N = 217)						
プラセボ群	107	27 (25.2)	10.9			
アダリムマブ群	110	23 (20.9)	NE[d]	0.56	0.32, 0.98	0.040

注：特定の項目により投与 6 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ハザード比の 95%CI。

c. ログランク検定による両側 *P* 値。

d. NE = 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__6.1.1.M, Table 14.2__6.2.1.M, Table 14.2__6.3.1.M, Table 14.2__6.4.1.M, Table 14.2__6.5.1.M, Table 14.2__6.6.1.M, Table 14.2__6.7.1.M, Table 14.2__6.8.1.M.PH

表 2.7.3-30. 主要評価項目（再燃までの期間）の炎症関連項目（M10-877 試験，併合解析集団，ITT 集団）

評価項目 投与群	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間 の中央値 (月)	ハザード 比[a]	95%CI[b]	*P* 値[c]
活動性の炎症性病変						
ITT 集団 (N = 233)						
プラセボ群	115	31 (27.0)	8			
アダリムマブ群	118	24 (20.3)	NE[d]	0.56	0.33, 0.95	0.033
ベースラインで活動性の炎症性病変を有した被験者 (N = 157)						
プラセボ群	70	27 (38.6)	5.6			
アダリムマブ群	87	23 (26.4)	NE[d]	0.53	0.30, 0.93	0.026
前房内細胞のグレード						
ITT 集団 (N = 233)						
プラセボ群	115	34 (29.6)	NE[d]			
アダリムマブ群	118	24 (20.3)	NE[d]	0.51	0.30, 0.86	0.012
ベースラインで前房内細胞のグレードが 1 以上であった被験者 (N = 88)						
プラセボ群	42	20 (47.6)	4.2			
アダリムマブ群	46	19 (41.3)	8.9	0.50	0.26, 0.96	0.039
硝子体混濁のグレード						
ITT 集団 (N = 233)						
プラセボ群	115	45 (39.1)	5.7			
アダリムマブ群	118	19 (16.1)	NE[d]	0.35	0.20, 0.60	< 0.001
ベースラインで硝子体混濁のグレードが 1 以上であった被験者 (N = 163)						
プラセボ群	80	39 (48.8)	5.3			
アダリムマブ群	83	18 (21.7)	NE[d]	0.40	0.23, 0.71	0.002
ベースラインで硝子体混濁のグレードが 2 以上であった被験者 (N = 116)						
プラセボ群	57	31 (54.4)	3.7			
アダリムマブ群	59	13 (22.0)	NE[d]	0.33	0.17, 0.64	< 0.001
logMAR 最高矯正視力						
ITT 集団 (N = 233)						
プラセボ群	115	29 (25.2)	10.9			
アダリムマブ群	118	24 (20.3)	NE[d]	0.57	0.33, 0.98	0.042

注：特定の項目により投与 6 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ハザード比の 95%CI。

c. ログランク検定による両側 *P* 値。

d. NE＝ 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。
相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__6.1.1.I, Table 14.2__6.2.1.I, Table 14.2__6.3.1.I, Table 14.2__6.4.1.I, Table 14.2__6.5.1.I, Table 14.2__6.6.1.I, Table 14.2__6.7.1.I, Table 14.2__6.8.1.I.PH

表 2.7.3-31. 主要評価項目（再燃までの期間）の炎症関連項目（M10-877 試験，日本人サブ試験，ITT 集団）

評価項目 投与群	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間 の中央値 (月)	ハザード 比 [a]	95%CI[b]
活動性の炎症性病変					
ITT 集団 (N = 16)					
プラセボ群	8	2 (25.0)	NE[c]		
アダリムマブ群	8	7 (87.5)	2.5	3.07	0.62, 15.20
ベースラインで活動性の炎症性病変を有した被験者 (N = 14)					
プラセボ群	7	2 (28.6)	NE[c]		
アダリムマブ群	7	6 (85.7)	4.6	2.63	0.51, 13.50
前房内細胞のグレード					
ITT 集団 (N = 16)					
プラセボ群	8	0	NE[c]		
アダリムマブ群	8	0	NE[c]	NE[d]	NE[d]
ベースラインで前房内細胞のグレードが 1 以上であった被験者 (N = 2)					
プラセボ群	0	0	NE[c]		
アダリムマブ群	2	0	NE[c]	NE[d]	NE[d]
硝子体混濁のグレード					
ITT 集団 (N = 16)					
プラセボ群	8	6 (75.0)	2.8		
アダリムマブ群	8	3 (37.5)	NE[c]	0.53	0.13, 2.14
ベースラインで硝子体混濁のグレードが 1 以上であった被験者 (N = 14)					
プラセボ群	8	6 (75.0)	2.8		
アダリムマブ群	6	3 (50.0)	NE[c]	0.75	0.19, 3.04
ベースラインで硝子体混濁のグレードが 2 以上であった被験者 (N = 9)					
プラセボ群	5	5 (100)	2.8		
アダリムマブ群	4	2 (50.0)	NE[c]	0.60	0.11, 3.16
logMAR 最高矯正視力					
ITT 集団 (N = 16)					
プラセボ群	8	2 (25.0)	NE[c]		
アダリムマブ群	8	1 (12.5)	NE[c]	0.61	0.06, 6.86

注：特定の項目により投与 6 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ハザード比の 95%CI。

c. NE = 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。

d. NE = イベントは発生しなかった。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__6.1.1.J, Table 14.2__6.2.1.J, Table 14.2__6.3.1.J, Table 14.2__6.4.1.J, Table 14.2__6.5.1.J, Table 14.2__6.6.1.J, Table 14.2__6.7.1.J, Table 14.2__6.8.1.J.PH

表 2.7.3-32. 投与 2 週時以降の再燃基準に該当した数（M10-880 試験）

	メイン試験					併合解析集団					日本人サブ試験				
該当数 投与群	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)
主要解析 (ITT 集団)															
プラセボ群	50 (45.0)	44 (39.6)	14 (12.6)	3 (2.7)	0	52 (40.9)	51 (40.2)	18 (14.2)	6 (4.7)	0	2 (12.5)	7 (43.8)	4 (25.0)	3 (18.8)	0
アダリムマブ群	70 (60.9)	32 (27.8)	11 (9.6)	2 (1.7)	0	74 (56.5)	42 (32.1)	12 (9.2)	3 (2.3)	0	4 (25.0)	10 (62.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	0

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2__1.1.2.M, Table 14.2__1.1.2.I, Table 14.2__1.1.2.J

表 2.7.3-33.　投与 2 週時以降の再燃の理由（M10-880 試験）

	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
再燃の理由	プラセボ群 N = 111 n (%)	アダリムマブ群 N = 115 n (%)	プラセボ群 N = 127 n (%)	アダリムマブ群 N = 131 n (%)	プラセボ群 N = 16 n (%)	アダリムマブ群 N = 16 n (%)
脈絡網膜病変 / 網膜血管病変						
該当する	17 (15.3)	12 (10.4)	24 (18.9)	16 (12.2)	7 (43.8)	4 (25.0)
該当しない	94 (84.7)	103 (89.6)	103 (81.1)	115 (87.8)	9 (56.3)	12 (75.0)
前房内細胞のグレード						
該当する	30 (27.0)	27 (23.5)	37 (29.1)	35 (26.7)	7 (43.8)	8 (50.0)
該当しない	81 (73.0)	88 (76.5)	90 (70.9)	96 (73.3)	9 (56.3)	8 (50.0)
硝子体混濁のグレード						
該当する	11 (9.9)	11 (9.6)	17 (13.4)	11 (8.4)	6 (37.5)	0
該当しない	100 (90.1)	104 (90.4)	110 (86.6)	120 (91.6)	10 (62.5)	16 (100)
視力						
該当する	23 (20.7)	10 (8.7)	27 (21.3)	13 (9.9)	4 (25.0)	3 (18.8)
該当しない	88 (79.3)	105 (91.3)	100 (78.7)	118 (90.1)	12 (75.0)	13 (81.3)

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2__1.1.2.M, Table 14.2__1.1.2.I, Table 14.2__1.1.2.J

表 2.7.3-34. 主要評価項目（再燃までの期間）の炎症関連項目（M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団）

評価項目 投与群	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間 の中央値 (月)	ハザード 比[a]	95%CI[b]	*P* 値[c]
活動性の炎症性病変						
ITT 集団 (N = 226)						
プラセボ群	111	17 (15.3)	NE[d]			
アダリムマブ群	115	12 (10.4)	NE[d]	0.55	0.26, 1.15	0.105
前房内細胞のグレード						
ITT 集団 (N = 226)						
プラセボ群	111	30 (27.0)	NE[d]			
アダリムマブ群	115	27 (23.5)	NE[d]	0.70	0.42, 1.18	0.180
硝子体混濁のグレード						
ITT 集団 (N = 226)						
プラセボ群	111	11 (9.9)	NE[d]			
アダリムマブ群	115	11 (9.6)	NE[d]	0.79	0.34, 1.81	0.569
logMAR 最高矯正視力						
ITT 集団 (N = 226)						
プラセボ群	111	23 (20.7)	NE[d]			
アダリムマブ群	115	10 (8.7)	NE[d]	0.33	0.16, 0.70	0.002

注：特定の項目により投与 2 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ハザード比の 95%CI。

c. ログランク検定による両側 *P* 値。

d. NE = 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2 6.1.1.M，Table 14.2 6.2.1.M，Table 14.2 6.3.1.M，Table 14.2 6.4.1.M

表 2.7.3-35. 主要評価項目（再燃までの期間）の炎症関連項目（M10-880 試験，併合解析集団，ITT 集団）

評価項目 投与群	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間 の中央値 (月)	ハザード 比 [a]	95%CI	*P* 値 [b]
活動性の炎症性病変						
ITT 集団 (N = 258)						
プラセボ群	127	24 (18.9)	NE			
アダリムマブ群	131	16 (12.2)	NE	0.45	0.23, 0.85	0.014
前房内細胞のグレード						
ITT 集団 (N = 258)						
プラセボ群	127	37 (29.1)	NE			
アダリムマブ群	131	35 (26.7)	NE	0.66	0.41, 1.05	0.079
硝子体混濁のグレード						
ITT 集団 (N = 258)						
プラセボ群	127	17 (13.4)	NE			
アダリムマブ群	131	11 (8.4)	NE	0.46	0.21, 0.98	0.045
logMAR 最高矯正視力						
ITT 集団 (N = 258)						
プラセボ群	127	27 (21.3)	NE			
アダリムマブ群	131	13 (9.9)	NE	0.33	0.17, 0.65	0.001

NE = 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。

注：特定の項目により投与 2 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2_6.1.1.I, Table 14.2_6.2.1.I, Table 14.2_6.3.1.I, Table 14.2_6.4.1.I

表 2.7.3-36. 主要評価項目（再燃までの期間）の炎症関連項目（M10-880 試験，日本人サブ試験，ITT 集団）

評価項目 投与群	N	再燃例 n (%)	再燃までの期間 の中央値 (月)	ハザード比[a]	95%CI[b]
活動性の炎症性病変					
ITT 集団 (N =32)					
プラセボ群	16	7 (43.8)	3.0		
アダリムマブ群	16	4 (25.0)	NE[c]	0.41	0.12, 1.42
前房内細胞のグレード					
ITT 集団 (N =32)					
プラセボ群	16	7 (43.8)	3.3		
アダリムマブ群	16	8 (50.0)	8.1	0.68	0.24, 1.92
硝子体混濁のグレード					
ITT 集団 (N =32)					
プラセボ群	16	6 (37.5)	2.8		
アダリムマブ群	16	0	NE[d]	NE[d]	NE[d]
logMAR 最高矯正視力					
ITT 集団 (N =32)					
プラセボ群	16	4 (25.0)	NE[c]		
アダリムマブ群	16	3 (18.8)	10.1	0.20	0.02, 1.77

注：特定の項目により投与 2 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ハザード比の 95%CI。

c. NE = 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。

d. NE = 推定不能（イベントは発生しなかった）。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2 6.1.1.J, Table 14.2 6.2.1.J, Table 14.2 6.3.1.J, Table 14.2 6.4.1.J

表 2.7.3-37.　有効性の順位付け副次評価項目の要約（M10-877 試験）

	メイン試験					併合解析集団					日本人サブ試験			
	プラセボ群 N = 107		アダリムマブ群 N = 110			プラセボ群 N = 115		アダリムマブ群 N = 118			プラセボ群 N = 8		アダリムマブ群 N = 8	
順位付け副次評価項目	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値
1. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレードのそれぞれの眼における変化量														
左眼	102	0.59	101	0.35		110	0.56	109	0.35		8	0.13	8	0.31
右眼	102	0.69	101	0.36		110	0.65	109	0.36		8	0.13	8	0.38
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		–0.29 (–0.51, –0.07)			0.011[b]		–0.25 (–0.46, –0.04)			0.019[c]		0.22 (–0.17, 0.61)		
2. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレードのそれぞれの眼における変化量														
左眼	103	0.33	101	0.11		111	0.34	109	0.11		8	0.44	8	0.19
右眼	103	0.45	101	0.13		111	0.49	109	0.16		8	1.00	8	0.44
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		–0.27 (–0.43, –0.11)			< 0.001[b]		–0.28 (–0.43, –0.12)			< 0.001[c]		–0.41 (–1.15, 0.34)		

	メイン試験					併合解析集団					日本人サブ試験			
	プラセボ群 N = 107		アダリムマブ群 N = 110			プラセボ群 N = 115		アダリムマブ群 N = 118			プラセボ群 N = 8		アダリムマブ群 N = 8	
順位付け副次評価項目	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値
3. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力のそれぞれの眼における変化量														
左眼	103	0.12	101	0.07		111	0.11	109	0.07		8	−0.02	8	0.11
右眼	103	0.13	101	0.04		111	0.13	109	0.05		8	0.22	8	0.18
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		−0.07 (−0.11, −0.02)			0.003[b]		−0.06 (−0.10, −0.02)			0.008[c]		0.04 (−0.22, 0.31)		
4. OCT で片眼又は両眼に黄斑浮腫が認められるまでの投与 6 週時以降の期間 (ベースラインで黄斑浮腫が認められなかった被験者のみ [月])														
	45	6.2[d]	55	11.1[d]		47	3.7[d]	57	9.2[d]		2	2.3[d]	2	2.8[d]
ハザード比 (95%CI)		0.70 (0.39, 1.26)			0.231[e]		0.68 (0.38, 1.21)			0.191[f]		1.41 (0.08, 23.57)		
5. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の CRT のそれぞれの眼における変化率														
左眼	100	20.2	100	9.6		107	19.0	108	13.9		7	2.1	8	68.1
右眼	102	22.0	101	8.2		108	21.7	109	14.5		6	15.9	8	93.2
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		−11.4 (−20.9, −1.8)			0.020[g]		−5.1 (−17.7, 7.5)			0.428[h]		NE[i]		

	メイン試験					併合解析集団					日本人サブ試験			
	プラセボ群 N = 107		アダリムマブ群 N = 110			プラセボ群 N = 115		アダリムマブ群 N = 118			プラセボ群 N = 8		アダリムマブ群 N = 8	
順位付け副次評価項目	n[a]	平均値	n[a]	平均値	P 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値	P 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値
6. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 の複合スコアの変化量														
	102	−5.50	101	−1.30		110	−5.34	109	−1.68		8	−3.42	8	−6.47
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		4.20 (1.02, 7.38)			0.010[j]		3.67 (0.62, 6.71)			0.019[k]		−3.05 (−14.40, 8.29)		
7. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である遠見視力による行動のスコアの変化量														
	102	−5.64	101	−3.77		110	−5.72	109	−4.42		8	−6.77	8	−12.50
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		1.86 (−2.03, 5.75)			0.346[j]		1.31 (−2.47, 5.09)			0.496[k]		−5.73 (−22.78, 11.32)		
8. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量														
	102	−8.09	101	−2.97		110	−7.65	109	−3.52		8	−2.08	8	−10.42
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		5.12 (0.34, 9.90)			0.036[j]		4.14 (−0.45, 8.72)			0.077[k]		−8.33 (−24.71, 8.04)		
9. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である目の痛みのスコアの変化量														
	102	−12.62	101	−2.60		110	−12.39	109	−3.56		8	−9.38	8	−15.63
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		10.02 (4.86, 15.19)			< 0.001[j]		8.83 (3.88, 13.79)			< 0.001[k]		−6.25 (−24.16, 11.66)		

a. 各評価時期の n は，欠測値のない被験者数を示す。
b. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
c. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し， 投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
d. OCT で黄斑浮腫が認められるまでの期間の中央値。
e. ログランク検定による両側 *P* 値。
f. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。
g. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群及び OCT 機器を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
h. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群，国内外の比較及び OCT 機器を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
i. ANOVA モデルが数値的に不安定であったため，差及び信頼区間は推定できなかった。
j. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の変化量について，投与群を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
k. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の値の変化量について，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__2.1.1.M，Table 14.2__3.1.1.M，Table 14.2__4.1.1.M，Table 14.2__2.1.1.I，Table 14.2__3.1.1.I，Table 14.2__4.1.1.I，Table 14.2__2.1.1.J，Table 14.2__3.1.1.J，Table 14.2__4.1.1.J

表 2.7.3-38. 有効性の順位付け副次評価項目の要約（M10-880 試験）

	メイン試験					併合解析集団					日本人サブ試験			
	プラセボ群 N = 111		アダリムマブ群 N = 115			プラセボ群 N = 126		アダリムマブ群 N = 131			プラセボ群 N = 16		アダリムマブ群 N = 16	
順位付け副次評価項目	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値
1. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレードのそれぞれの眼における変化量														
左眼	110	0.57	115	0.41		126	0.61	131	0.46		16	0.88	16	0.78
右眼	110	0.53	115	0.40		126	0.60	131	0.44		16	1.06	16	0.72
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		–0.14 (–0.37, –0.08)			0.218[b]		–0.15 (–0.36, 0.06)			0.164[c]		–0.22 (–0.90, 0.46)		
2. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレードのそれぞれの眼における変化量														
左眼	110	0.33	115	0.16		126	0.35	131	0.18		16	0.47	16	0.31
右眼	110	0.27	115	0.18		126	0.36	131	0.18		16	0.97	16	0.22
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		–0.13 (–0.28, –0.01)			0.070[b]		–0.17 (–0.31, –0.03)			0.016[c]		–0.45 (–0.98, 0.07)		

	メイン試験					併合解析集団					日本人サブ試験			
	プラセボ群 N = 111		アダリムマブ群 N = 115			プラセボ群 N = 126		アダリムマブ群 N = 131			プラセボ群 N = 16		アダリムマブ群 N = 16	
順位付け副次評価項目	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値
3. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力でのそれぞれの眼における変化量														
左眼	110	0.06	115	0.01		126	0.07	131	0.02		16	0.10	16	0.04
右眼	110	0.02	115	−0.01		126	0.04	131	0.00		16	0.17	16	0.08
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		−0.04 (−0.08, 0.01)			0.096[b]		−0.04 (−0.09, 0.00)			0.044[c]		−0.08 (−0.20, 0.04)		
4. OCT で片眼又は両眼に CRT に基づく黄斑浮腫が認められるまでの投与 2 週時以降の期間 (ベースラインで黄斑浮腫が認められなかった被験者及び黄斑円孔又は網膜剥離が認められなかった被験者のみ，中央値 [月])														
	95	NE	90	NE		106	NE	102	NE		11	3.7[d]	12	NE
ハザード比 (95%CI)		0.75 (0.34, 1.69)			0.491[e]		0.60 (0.28, 1.28)			0.185[f]		0.14 (0.01, 1.44)		
5. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の CRT のそれぞれの眼における変化率														
左眼	107	6.4	114	4.5		122	6.3	130	5.2		15	5.3	16	10.0
右眼	108	7.7	113	5.4		124	9.9	129	3.9		16	24.5	16	−7.1
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		−2.3 (−8.5, 3.8)			0.451[g]		−3.9 (−9.7, 1.8)			0.174[h]		−14.5 (−32.9, 3.9)		

	メイン試験					併合解析集団					日本人サブ試験			
	プラセボ群 N = 111		アダリムマブ群 N = 115			プラセボ群 N = 126		アダリムマブ群 N = 131			プラセボ群 N = 16		アダリムマブ群 N = 16	
順位付け副次評価項目	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値
6. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 の複合スコアの変化量														
	109	1.24	115	3.36		125	1.00	131	2.79		16	−0.66	16	−1.30
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		2.12 (−0.84, 5.08)			0.160[i]		1.77 (−0.97, 4.52)			0.205[j]		−0.64 (−8.26, 6.98)		
7. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である遠見視力による行動のスコアの変化量														
	109	0.76	115	2.64		125	0.60	131	2.96		16	−0.52	16	5.21
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		1.88 (−2.53, 6.29)			0.401[i]		2.36 (−1.73, 6.45)			0.256[j]		5.73 (−5.72, 17.18)		
8. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量														
	109	3.98	115	3.88		125	3.73	131	2.89		16	2.08	16	−4.17
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		−0.10 (−4.81, 4.61)			0.967[i]		−0.87 (−5.53, 3.79)			0.714[j]		−6.25 (−24.60, 12.10)		
9. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である目の痛みのスコアの変化量														
	109	2.87	115	3.42		125	2.60	131	2.15		16	0.78	16	−7.03
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)		0.56 (−4.56, 5.68)			0.830[i]		−0.49 (−5.32, 4.34)			0.842[j]		−7.81 (−22.81, 7.19)		

NE = 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であったため，黄斑浮腫が認められるまでの期間の中央値は推定できなかった）。

a. 各評価時期の n は，欠測値のない被験者数を示す。

b. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。

c. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。

d. OCT で黄斑浮腫が認められるまでの期間の中央値。

e. ログランク検定による両側 *P* 値。

f. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。

g. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群及び OCT 機器を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。

h. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群，国内外の比較及び OCT 機器を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。

i. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，投与群を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。

j. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2__2.1.1.M, Table 14.2__3.1.1.M, Table 14.2__4.1.1.M, Table 14.2__2.1.1.I, Table 14.2__3.1.1.I, Table 14.2__4.1.1.I, Table 14.2__2.1.1.J, Table 14.2__3.1.1.J, Table 14.2__4.1.1.J

表 2.7.3-39. ベースラインから治験終了 / 中止時までの前房内細胞及び硝子体混濁のグレードの AUC（M10-877 試験，ITT 集団，OC）

	ITT 集団					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
副次評価項目：	プラセボ群 n = 95[a]	アダリムマブ群 n = 90[a]	プラセボ群 n = 102[a]	アダリムマブ群 n = 98[a]	プラセボ群 n = 7	アダリムマブ群 n = 8
前房内細胞のグレードの AUC						
左眼 (平均値)	67.05	101.11	67.86	96.66	78.86	46.59
右眼 (平均値)	66.87	101.36	67.62	96.94	77.82	47.31
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)	34.28 (9.21, 59.35)[b,c]		29.37 (5.39, 53.35)[d,e]		–31.39 (–116.06, 53.29)[b,c]	
P 値	0.008[f]		0.017[g]		NA	
	プラセボ群 n = 95[a]	アダリムマブ群 n = 90[a]	プラセボ群 n = 102[a]	アダリムマブ群 n = 98[a]	プラセボ群 n = 7	アダリムマブ群 n = 8
硝子体混濁のグレードの AUC						
左眼 (平均値)	63.02	98.49	63.50	94.22	70.00	46.16
右眼 (平均値)	63.22	98.59	63.42	94.10	66.07	43.59
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)	35.42 (11.36, 59.48)[b,c]		31.04 (8.00, 54.08)[d,e]		–23.16 (–107.35, 61.03)[b,c]	
P 値	0.004[f]		0.009[g]		NA	

NA = 該当なし

a. 再燃例が予定例数に達したため，本試験を中止した被験者は除外した。

b. 集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の平均値。

c. 集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の 95%CI。

d. 集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の平均値。

e. 集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の 95%CI。

f. 集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA による投与群間差の *P* 値。

g. 集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA による投与群間差の *P* 値。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2 5.1.M，Table 14.2 5.1.I，Table 14.2 5.1.J

表 2.7.3-40. 寛解を達成した被験者及びステロイド休薬後に寛解を達成した被験者数（M10-877 試験，ITT 集団，NRI）

	寛解を達成した被験者数 (%)								
	メイン試験			併合解析集団			日本人サブ試験		
評価時期	プラセボ群 N = 95[a]	アダリムマブ群 N = 90[a]	*P* 値[b]	プラセボ群 N = 102[a]	アダリムマブ群 N = 98[a]	*P* 値[c]	プラセボ群 N = 7[a]	アダリムマブ群 N = 8[a]	*P* 値
投与 6 週時	59 (62.1)	64 (71.1)	0.195	63 (61.8)	69 (70.4)	0.195	4 (57.1)	5 (62.5)	NA
投与 16 週時	22 (23.2)	36 (40.0)	0.014	23 (22.5)	39 (39.8)	0.008	1 (14.3)	3 (37.5)	NA
投与 36 週時	7 (7.4)	21 (23.3)	0.002	8 (7.8)	21 (21.4)	0.006	1 (14.3)	0	NA
投与 52 週時	5 (5.3)	13 (14.4)	0.035	6 (5.9)	13 (13.3)	0.075	1 (14.3)	0	NA
	ステロイド休薬後に寛解を達成した被験者数 (%)								
	メイン試験			併合解析集団			日本人サブ試験		
	プラセボ群 N = 95[a]	アダリムマブ群 N = 90[a]	*P* 値[b]	プラセボ群 N = 102[a]	アダリムマブ群 N = 98[a]	*P* 値[c]	プラセボ群 N = 7[a]	アダリムマブ群 N = 8[a]	*P* 値
投与 6 週時	--	--	--	--	--	--	--	--	NA
投与 16 週時	18 (18.9)	28 (31.1)	0.056	18 (17.6)	31 (31.6)	0.021	0	3 (37.5)	NA
投与 36 週時	6 (6.3)	18 (20.0)	0.006	6 (5.9)	18 (18.4)	0.006	0	0	NA
投与 52 週時	4 (4.2)	12 (13.3)	0.027	4 (3.9)	12 (12.2)	0.028	0	0	NA

NA = 該当なし

注：活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下かつ硝子体混濁のグレードが 0.5 以下である状態を寛解と定義した。

a. 再燃例が予定例数に達したため，本試験を中止した被験者は除外した。

b. χ^2 検定による *P* 値（アダリムマブ群対プラセボ群）。

c. 国内外の比較を層別因子とした Cochran-mantel-Haenszel 検定による P 値（アダリムマブ群対プラセボ群）。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__7.1.M, Table 14.2__7.1.I, Table 14.2__7.1.J, Table 14.2__7.2.M, Table 14.2__7.2.I, Table 14.2__7.2.J

表 2.7.3-41. 炎症が認められなかった被験者及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者数（M10-877 試験，ITT 集団，NRI）

	炎症が認められなかった被験者数 (%)								
	メイン試験			併合解析集団			日本人サブ試験		
評価時期	プラセボ群 N = 95[a]	アダリムマブ群 N = 90[a]	*P* 値[b]	プラセボ群 N = 102[a]	アダリムマブ群 N = 98[a]	*P* 値[c]	プラセボ群 N = 7[a]	アダリムマブ群 N = 8[a]	*P* 値
投与 6 週時	28 (29.5)	20 (22.2)	0.261	28 (27.5)	23 (23.5)	0.528	0	3 (37.5)	NA
投与 16 週時	11 (11.6)	14 (15.6)	0.429	11 (10.8)	16 (16.3)	0.254	0	2 (25.0)	NA
投与 36 週時	4 (4.2)	13 (14.4)	0.016	5 (4.9)	13 (13.3)	0.039	1 (14.3)	0	NA
投与 52 週時	3 (3.2)	10 (11.1)	0.034	4 (3.9)	10 (10.2)	0.083	1 (14.3)	0	NA
	ステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者数 (%)								
	メイン試験			併合解析集団			日本人サブ試験		
	プラセボ群 N = 95[a]	アダリムマブ群 N = 90[a]	*P* 値[b]	プラセボ群 N = 102[a]	アダリムマブ群 N = 98[a]	*P* 値[c]	プラセボ群 N = 7[a]	アダリムマブ群 N = 8[a]	*P* 値
投与 6 週時	--	--	--	--	--	--	--	--	NA
投与 16 週時	10 (10.5)	13 (14.4)	0.420	10 (9.8)	15 (15.3)	0.243	0	2 (25.0)	NA
投与 36 週時	4 (4.2)	13 (14.4)	0.016	4 (3.9)	13 (13.3)	0.016	0	0	NA
投与 52 週時	2 (2.1)	9 (10.0)	0.023	2 (2.0)	9 (9.2)	0.024	0	0	NA

NA = 該当なし

注：活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0 かつ硝子体混濁のグレードが 0 である状態を炎症が認められないと定義した。

a. 再燃例が予定例数に達したため，本試験を中止した被験者は除外した。

b. χ^2 検定による *P* 値（アダリムマブ群対プラセボ群）。

c. 国内外の比較を層別因子とした Cochran-mantel-Haenszel 検定による *P* 値（アダリムマブ群対プラセボ群）。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__7.3.M, Table 14.2__7.3.I, Table 14.2__7.3.J, Table 14.2__7.4.M, Table 14.2__7.4.I, Table 14.2__7.4.J

表 2.7.3-42. ベースラインから治験終了 / 中止時までの前房内細胞及び硝子体混濁のグレードの AUC（M10-880 試験，ITT 集団，OC）

	ITT 集団					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
副次評価項目：	プラセボ群 N = 93[a]	アダリムマブ群 N = 89[a]	プラセボ群 N = 108[a]	アダリムマブ群 N = 103[a]	プラセボ群 N = 15[a]	アダリムマブ群 N = 14[a]
前房内細胞のグレードの AUC						
左眼 (平均値)	124.89	168.88	111.98	157.92	31.90	88.29
右眼 (平均値)	124.78	168.65	111.75	157.80	30.97	88.82
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)	43.93 (10.81, 77.04)[b,c]		45.74 (16.51, 74.97)[d,e]		57.12 (9.84, 104.40)[b,c]	
P 値	0.010[f]		0.002[g]		--	
	プラセボ群 N = 93[a]	アダリムマブ群 N = 89[a]	プラセボ群 N = 108[a]	アダリムマブ群 N = 103[a]	プラセボ群 N = 15[a]	アダリムマブ群 N = 14[a]
硝子体混濁のグレードの AUC						
左眼 (平均値)	124.04	170.06	111.32	158.24	32.47	83.09
右眼 (平均値)	125.10	169.98	112.00	158.23	30.73	83.55
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)	45.45 (12.50, 78.39)[b,c]		46.31 (17.42, 75.20)[d,e]		51.72 (12.35, 91.09)[b,c]	
P 値	0.007[f]		0.002[g]		--	

a. 再燃例が予定例数に達したため，本試験を中止した被験者は除外した。
b. 集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の平均値。
c. 集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の 95%CI。
d. 集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の平均値。
e. 集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の 95%CI。
f. 集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA による投与群間差の *P* 値。
g. 集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA による投与群間差の *P* 値。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2 5.1.M, Table 14.2 5.1.I, Table 14.2 5.1.J

表 2.7.3-43. 寛解を達成した被験者及びステロイド休薬後に寛解を達成した被験者数（M10-880 試験，ITT 集団，NRI）

	寛解を達成した被験者数 (%)								
	メイン試験			併合解析集団			日本人サブ試験		
評価時期	プラセボ群 N = 94[a]	アダリムマブ群 N = 89[a]	*P* 値[b]	プラセボ群 N = 109[a]	アダリムマブ群 N = 103[a]	*P* 値[c]	プラセボ群 N = 15[a]	アダリムマブ群 N = 14[a]	*P* 値
投与 0 週時	94 (100)	89 (100)	--	109 (100)	103 (100)	--	15 (100)	14 (100)	NA
投与 8 週時	60 (63.8)	75 (84.3)	0.002	64 (58.7)	83 (80.6)	< 0.001	4 (26.7)	8 (57.1)	NA
投与 16 週時	45 (47.9)	58 (65.2)	0.018	45 (41.3)	62 (60.2)	0.004	0	4 (28.6)	NA
投与 20 週時	35 (37.2)	52 (58.4)	0.004	35 (32.1)	56 (54.4)	< 0.001	0	4 (28.6)	NA
投与 40 週時	24 (25.5)	37 (41.6)	0.021	24 (22.0)	40 (38.8)	0.007	0	3 (21.4)	NA
投与 52 週時	21 (22.3)	37 (41.6)	0.005	21 (19.3)	37 (35.9)	0.005	0	0	NA
	ステロイド休薬後に寛解を達成した被験者数 (%)								
	メイン試験			併合解析集団			日本人サブ試験		
	プラセボ群 N = 94[a]	アダリムマブ群 N = 89[a]	*P* 値[b]	プラセボ群 N = 109[a]	アダリムマブ群 N = 103[a]	*P* 値[c]	プラセボ群 N = 15[a]	アダリムマブ群 N = 14[a]	*P* 値
投与 0 週時	--	--	--	--	--	--	--	--	NA
投与 8 週時	--	--	--	--	--	--	--	--	NA
投与 16 週時	--	--	--	--	--	--	--	--	NA
投与 20 週時	31 (33.0)	48 (53.9)	0.004	31 (28.4)	52 (50.5)	< 0.001	0	4 (28.6)	NA
投与 40 週時	20 (21.3)	35 (39.3)	0.008	20 (18.3)	38 (36.9)	0.002	0	3 (21.4)	NA
投与 52 週時	18 (19.1)	34 (38.2)	0.004	18 (16.5)	34 (33.0)	0.004	0	0	NA

NA = 該当なし

注：活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下かつ硝子体混濁のグレードが 0.5 以下である状態を寛解と定義した。

a. 再燃例が予定例数に達したため，本試験を中止した被験者は除外した。

b. χ^2 検定による P 値（アダリムマブ群対プラセボ群）。

c. 国内外の比較を層別因子とした Cochran-mantel-Haenszel 検定による P 値（アダリムマブ群対プラセボ群）。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2__7.1.M, Table 14.2__7.1.I, Table 14.2__7.1.J, Table 14.2__7.2.M, Table 14.2__7.2.I, Table 14.2__7.2.J

表 2.7.3-44. 炎症が認められなかった被験者及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者数（M10-880 試験，ITT 集団，NRI）

	炎症が認められなかった被験者数 (%)								
	メイン試験			併合解析集団			日本人サブ試験		
評価時期	プラセボ群 N = 94[a]	アダリムマブ群 N = 89[a]	*P* 値[b]	プラセボ群 N = 109[a]	アダリムマブ群 N = 103[a]	*P* 値[c]	プラセボ群 N = 15[a]	アダリムマブ群 N =14[a]	*P* 値
投与 0 週時	44 (46.8)	39 (43.8)	0.685	51 (46.8)	43 (41.7)	0.461	7 (46.7)	4 (28.6)	NA
投与 8 週時	36 (38.3)	44 (49.4)	0.129	37 (33.9)	48 (46.6)	0.058	1 (6.7)	4 (28.6)	NA
投与 16 週時	22 (23.4)	38 (42.7)	0.005	22 (20.2)	40 (38.8)	0.002	0	2 (14.3)	NA
投与 20 週時	22 (23.4)	39 (43.8)	0.003	22 (20.2)	41 (39.8)	0.002	0	2 (14.3)	NA
投与 40 週時	16 (17.0)	27 (30.3)	0.034	16 (14.7)	29 (28.2)	0.016	0	2 (14.3)	NA
投与 52 週時	17 (18.1)	27 (30.3)	0.053	17 (15.6)	27 (26.2)	0.053	0	0	NA
	ステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者数 (%)								
	メイン試験			併合解析集団			日本人サブ試験		
	プラセボ群 N = 94[a]	アダリムマブ群 N = 89[a]	*P* 値[b]	プラセボ群 N = 109[a]	アダリムマブ群 N = 103[a]	*P* 値[c]	プラセボ群 N = 15[a]	アダリムマブ群 N = 14[a]	*P* 値
投与 0 週時	--	--	--	--	--	--	--	--	NA
投与 8 週時	--	--	--	--	--	--	--	--	NA
投与 16 週時	--	--	--	--	--	--	--	--	NA
投与 20 週時	21 (22.3)	37 (41.6)	0.005	21 (19.3)	39 (37.9)	0.002	0	2 (14.3)	NA
投与 40 週時	14 (14.9)	26 (29.2)	0.019	14 (12.8)	28 (27.2)	0.009	0	2 (14.3)	NA
投与 52 週時	15 (16.0)	25 (28.1)	0.047	15 (13.8)	25 (24.3)	0.048	0	0	NA

NA = 該当なし

注：活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0 かつ硝子体混濁のグレードが 0 である状態を炎症が認められないと定義した。

a. 再燃例が予定例数に達したため，本試験を中止した被験者は除外した。

b. χ^2 検定による P 値（アダリムマブ群対プラセボ群）。

c. 国内外の比較を層別因子とした Cochran-mantel-Haenszel 検定による P 値（アダリムマブ群対プラセボ群）。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2 7.3.M, Table 14.2 7.3.I, Table 14.2 7.3.J, Table 14.2 7.4.M, Table 14.2 7.4.I, Table 14.2 7.4.J

表 2.7.3-45. ベースラインから治験終了 / 中止時までの logMAR 最高矯正視力の AUC の平均値（M10-877 試験，ITT 集団，OC）

	メイン試験					併合解析集団					日本人サブ試験				
	プラセボ群 N = 107		アダリムマブ群 N = 110			プラセボ群 N = 115		アダリムマブ群 N = 118			プラセボ群 N = 8		アダリムマブ群 N = 8		
	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値	n[a]	平均値	n[a]	平均値	*P* 値
logMAR 最高矯正視力の AUC															
左眼	95	50.78	90	76.18		102	51.01	98	72.76		7	54.26	8	34.30	
右眼	95	50.44	90	77.39		102	49.86	98	73.91		7	41.94	8	34.77	
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)	26.17 (7.02, 45.33)[b,c]				0.008[d]	23.20 (5.11, 41.30)[e,f]				0.012[g]	–13.57 (–63.09, 35.95)[b,c]				--

a. 再燃例が予定例数に達したため，本試験を中止した被験者は除外した。
b. 集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の平均値。
c. 集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の 95%CI。
d. 集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA による投与群間差の *P* 値。
e. 集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の平均値。
f. 集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の 95%CI。
g. 集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA による投与群間差の *P* 値。
相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2__5.1.M, Table 14.2__5.1.I, Table 14.2__5.1.J

表 2.7.3-46. ベースラインから治験終了 / 中止時までの logMAR 最高矯正視力の AUC の平均値（M10-880 試験，ITT 集団，OC）

	メイン試験					併合解析集団					日本人サブ試験			
	プラセボ群 N = 111		アダリムマブ群 N =115			プラセボ群 N = 127		アダリムマブ群 N = 131			プラセボ群 N = 16		アダリムマブ群 N = 16	
	n[c]	平均値	n[c]	平均値	P 値[a]	n[c]	平均値	n[c]	平均値	P 値[b]	n[c]	平均値	n[c]	平均値
logMAR 最高矯正視力の AUC														
左眼	93	94.35	89	127.18		108	84.60	103	118.69		15	24.15	14	64.72
右眼	93	94.37	89	127.87		108	84.53	103	119.44		15	23.55	14	65.84
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)		33.16 (8.39, 57.94)[d,e]			0.009		34.30 (12.50, 56.10)[f,g]			0.002		41.43 (8.70, 74.17)[d,e]		

a. 集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA による投与群間差の *P* 値。
b. 集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA による投与群間差の *P* 値。
c. 再燃例が予定例数に達したため，本試験を中止した被験者は除外した。
d. 集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の平均値。
e. 集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の 95%CI。
f. 集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の平均値。
g. 集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA によるアダリムマブ群 – プラセボ群の 95%CI。
相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.2__5.1.M，Table 14.2__5.1.I，Table 14.2__5.1.J

表 2.7.3-47. 点眼ステロイド投与への曝露状況（M10-877 試験及び M10-880 試験，安全性解析対象集団）

	M10-877 試験						M10-880 試験					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 37	アダリムマブ群 N = 30	プラセボ群 N = 42	アダリムマブ群 N = 38	プラセボ群 N = 5	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 24	アダリムマブ群 N = 20	プラセボ群 N = 39	アダリムマブ群 N = 32	プラセボ群 N = 15	アダリムマブ群 N = 12
総投与回数												
平均値 ± SD	83.5 ± 94.64	93.9 ± 113.09	78.2 ± 90.42	81.0 ± 103.56	38.6 ± 31.05	32.6 ± 17.75	46.5 ± 33.32	74.9 ± 114.60	46.0 ± 30.87	68.3 ± 92.84	45.2 ± 27.62	57.3 ± 37.33
中央値 (最小値 – 最大値)	50.0 (7–505)	67.0 (7–513)	46.0 (7–505)	42.0 (7–513)	21.0 (7–74)	22.0 (21–70)	42.0 (5–147)	33.0 (7–506)	42.0 (5–147)	42.0 (7–506)	59.0 (7–74)	56.0 (7–147)
投与期間（日）												
平均値 ± SD	27.4 ± 17.43	31.1 ± 23.57	26.3 ± 16.87	28.2 ± 21.71	18.4 ± 9.66	17.6 ± 5.21	21.4 ± 9.57	27.5 ± 27.70	20.9 ± 9.05	25.9 ± 22.45	20.1 ± 8.41	23.3 ± 9.12
中央値 (最小値 – 最大値)	27.0 (7–92)	28.0 (7–120)	24.0 (7–92)	21.5 (7–120)	14.0 (7–29)	14.5 (14–28)	21.0 (5–42)	18.0 (7–113)	21.0 (5–42)	21.0 (7–113)	19.0 (7–29)	24.5 (7–42)

	M10-877 試験						M10-880 試験					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 37	アダリムマブ群 N = 30	プラセボ群 N = 42	アダリムマブ群 N = 38	プラセボ群 N = 5	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 24	アダリムマブ群 N = 20	プラセボ群 N = 39	アダリムマブ群 N = 32	プラセボ群 N = 15	アダリムマブ群 N = 12
曝露期間（日），n (%)												
1–14	8 (21.6)	8 (26.7)	11 (26.2)	12 (31.6)	3 (60.0)	4 (50.0)	6 (25.0)	7 (35.0)	12 (30.8)	10 (31.3)	6 (40.0)	3 (25.0)
15–28	16 (43.2)	8 (26.7)	17 (40.5)	12 (31.6)	1 (20.0)	4 (50.0)	13 (54.2)	7 (35.0)	20 (51.3)	15 (46.9)	7 (46.7)	8 (66.7)
29–42	8 (21.6)	9 (30.0)	9 (21.4)	9 (23.7)	1 (20.0)	0	5 (20.8)	4 (20.0)	7 (17.9)	5 (15.6)	2 (13.3)	1 (8.3)
43–56	2 (5.4)	1 (3.3)	2 (4.8)	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
57–70	2 (5.4)	3 (10.0)	2 (4.8)	3 (7.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
> 70	1 (2.7)	1 (3.3)	1 (2.4)	1 (2.6)	0	0	0	2 (10.0)	0	2 (6.3)	0	0

注：投与期間は，最終投与日 − 初回投与日 +1 日とした。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.1__12.2.2.M, Table 14.1__12.2.3.M, Table 14.1__12.2.2.I, Table 14.1__12.2.3.I, Table 14.1__12.2.2.J, Table 14.1__12.2.3.J,
M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.1__12.2.2.M, Table 14.1__12.2.3.M, Table 14.1__12.2.2.I, Table 14.1__12.2.3.I, Table 14.1__12.2.2.J, Table 14.1__12.2.3.J

表 2.7.3-48. 治験薬への曝露状況（M10-877 試験及び M10-880 試験，安全性解析対象集団）

	M10-877 試験						M10-880 試験					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 112	アダリムマブ群 N = 111	プラセボ群 N = 120	アダリムマブ群 N = 119	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 114	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 130	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
総投与回数												
平均値 ± SD	11.7 ± 9.93	15.9 ± 12.46	11.7 ± 10.06	15.4 ± 12.22	11.8 ± 12.44	8.1 ± 3.31	17.6 ± 13.00	22.7 ± 14.08	16.3 ± 12.73	21.8 ± 14.01	7.1 ± 4.02	15.0 ± 11.75
中央値 (最小値–最大値)	8 (2 – 42)	11 (2 – 43)	8 (2 – 42)	10 (2 – 43)	8.0 (5 – 42)	7.0 (5 – 12)	12.0 (2 – 42)	19.0 (2 – 42)	12.0 (2 – 42)	19.0 (2 – 42)	6.0 (3 – 20)	8.0 (3 – 42)
投与期間（日）												
平均値 ± SD	144.3 ± 139.21	205.4 ± 175.80	144.2 ± 140.91	197.8 ± 172.47	143.3 ± 173.91	92.1 ± 46.08	227.4 ± 184.07	300.2 ± 198.88	209.1 ± 180.14	286.9 ± 197.74	78.6 ± 55.86	191.1 ± 164.65
中央値 (最小値–最大値)	91.0 (14 – 567)	133.0 (14 – 570)	91.0 (14 – 567)	129.0 (14 – 570)	91.0 (48 – 566)	76.5 (48 – 146)	155.0 (14 – 591)	245.0 (14 – 576)	147.0 (14 – 591)	245.0 (14 – 576)	62.5 (20 – 259)	94.0 (21 – 566)
曝露期間（日），n (%)												
1 – 28	4 (3.6)	5 (4.5)	4 (3.3)	5 (4.2)	0	0	6 (5.3)	2 (1.7)	7 (5.4)	3 (2.3)	1 (6.3)	1 (6.3)
29 – 56	22 (19.6)	17 (15.3)	25 (20.8)	20 (16.8)	3 (37.5)	3 (37.5)	11 (9.6)	4 (3.5)	17 (13.1)	6 (4.6)	6 (37.5)	2 (12.5)
57 – 112	39 (34.8)	22 (19.8)	41 (34.2)	24 (20.2)	2 (25.0)	2 (25.0)	23 (20.2)	18 (15.7)	30 (23.1)	24 (18.3)	7 (43.8)	6 (37.5)
113 – 168	21 (18.8)	20 (18.0)	23 (19.2)	23 (19.3)	2 (25.0)	3 (37.5)	19 (16.7)	19 (16.5)	20 (15.4)	19 (14.5)	1 (6.3)	0
169 – 224	7 (6.3)	8 (7.2)	7 (5.8)	8 (6.7)	0	0	12 (10.5)	10 (8.7)	12 (9.2)	10 (7.6)	0	0
225 – 280	6 (5.4)	9 (8.1)	6 (5.0)	9 (7.6)	0	0	8 (7.0)	9 (7.8)	9 (6.9)	12 (9.2)	1 (6.3)	3 (18.8)

	M10-877 試験						M10-880 試験					
	メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析集団		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 112	アダリムマブ群 N = 111	プラセボ群 N = 120	アダリムマブ群 N = 119	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 114	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 130	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
281 – 336	2 (1.8)	4 (3.6)	2 (1.7)	4 (3.4)	0	0	4 (3.5)	6 (5.2)	4 (3.1)	8 (6.1)	0	2 (12.5)
337 – 392	1 (0.9)	7 (6.3)	1 (0.8)	7 (5.9)	0	0	7 (6.1)	7 (6.1)	7 (5.4)	7 (5.3)	0	0
393 – 448	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	0	0	4 (3.5)	3 (2.6)	4 (3.1)	3 (2.3)	0	0
449 – 504	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.8)	4 (3.1)	0	1 (6.3)
≥ 505	7 (6.3)	15 (13.5)	8 (6.7)	15 (12.6)	1 (12.5)	0	19 (16.7)	34 (29.6)	19 (14.6)	35 (26.7)	0	1 (6.3)

注：投与期間は，最終投与日 – 初回投与日 +14 日とした。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.1__3.1.1.M, Table 14.1__3.1.2.M, Table 14.1__3.1.1.I, Table 14.1__3.1.2.I, Table 14.1__3.1.1.J, Table 14.1__3.1.2.J, M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.1__3.1.1.M, Table 14.1__3.1.2.M, Table 14.1__3.1.1.I, Table 14.1__3.1.2.I, Table 14.1__3.1.1.J, Table 14.1__3.1.2.J

表 2.7.3-49. 先行試験別及び投与群別の被験者の内訳（M11-327 試験）

先行試験	安全性解析対象集団 N = 423 n (%)	ITT 集団 N = 371 n (%)
M10-877 試験		
合計	210 (49.6)	183 (49.3)
二重盲検投与期間		
プラセボ群	110 (26.0)	93 (25.1)
アダリムマブ群	100 (23.6)	90 (24.3)
試験状況		
終了	0	0
中止	74 (17.5)	63 (17.0)
継続中	136 (32.2)	120 (32.3)
M10-880 試験		
合計	213 (50.4)	188 (50.7)
二重盲検投与期間		
プラセボ群	104 (24.6)	91 (24.5)
アダリムマブ群	109 (25.8)	97 (26.1)
試験状況		
終了	0	0
中止	50 (11.8)	42 (11.3)
継続中	163 (38.5)	146 (39.4)
合計		
合計		
二重盲検投与期間		
プラセボ群	214 (50.6)	184 (49.6)
アダリムマブ群	209 (49.4)	187 (50.4)
試験状況		
終了	0	0
中止	124 (29.3)	105 (28.3)
継続中	299 (70.7)	266 (71.7)
M11-327 試験組入れ時のぶどう膜炎の状態		
活動性	283 (66.9)	244 (65.8)
非活動性	140 (33.1)	127 (34.2)

相互参照：M11-327 試験 Supplementary（5.3.5.3-2）Table 14.1__1.1

表 2.7.3-50.　被験者の最終状況及び全中止理由（M11-327 試験）

	アダリムマブ群 N = 371 n (%)
試験中止	105 (28.3)
全中止理由	
有害事象	42 (11.3)
効果不十分	26 (7.0)
同意撤回	15 (4.0)
追跡不能	4 (1.1)
その他	32 (8.6)

注：治験薬の投与中止例で複数の中止理由が報告された場合は，それぞれの中止理由に計数した。このため，各中止理由の合計被験者数が全体の中止した被験者数を上回る場合がある。

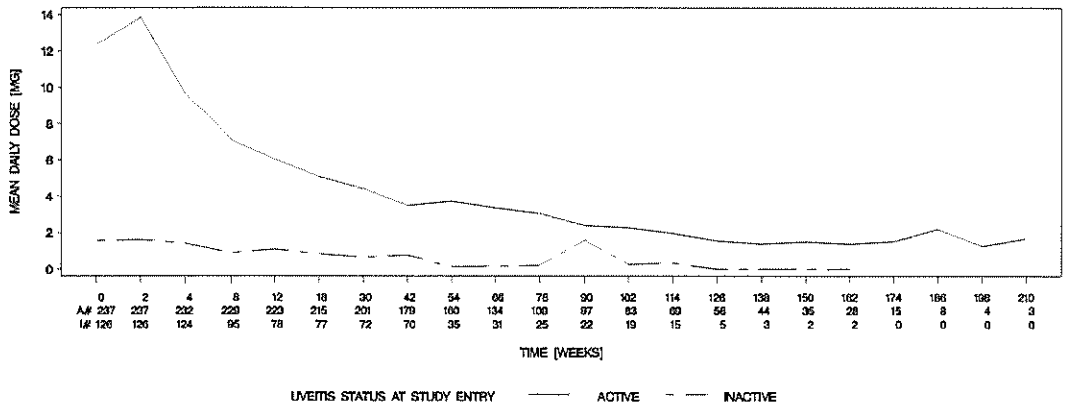
相互参照：M11-327 試験 Supplementary（5.3.5.3-2）Table 14.1　2

表 2.7.3-51. アダリムマブの投与期間（M11-327 試験，安全性解析対象集団）

アダリムマブへの曝露	アダリムマブ群 N = 423
投与期間（日）	
平均値 ± SD	479 ± 376.93
中央値（最小値 – 最大値）	378.0 (10, 1619)
投与期間（週），n (%)	
> 0–4	18 (4.3)
> 4–8	49 (11.6)
> 8–16	17 (4.0)
> 16–24	20 (4.7)
> 24–32	23 (5.4)
> 32–40	9 (2.1)
> 40–48	55 (13.0)
> 48–56	33 (7.8)
> 56–64	11 (2.6)
> 64–72	27 (6.4)
> 72–80	15 (3.5)
> 80–88	7 (1.7)
> 88–96	16 (3.8)
> 96–104	21 (5.0)
> 104–112	7 (1.7)
> 112–120	17 (4.0)
> 120–128	14 (3.3)
> 128–136	7 (1.7)
> 136–144	9 (2.1)
> 144–152	6 (1.4)
> 152–160	5 (1.2)
> 160–168	12 (2.8)
> 168–176	8 (1.9)
> 176–184	3 (0.7)
> 184–192	4 (0.9)
> 192	10 (2.4)

注：投与期間 =（最小値（最終投与日 +14 日，カットオフ日）– 初回投与日）/7
相互参照：M11-327 試験 Supplementary（5.3.5.3-2）Table 14.1__3

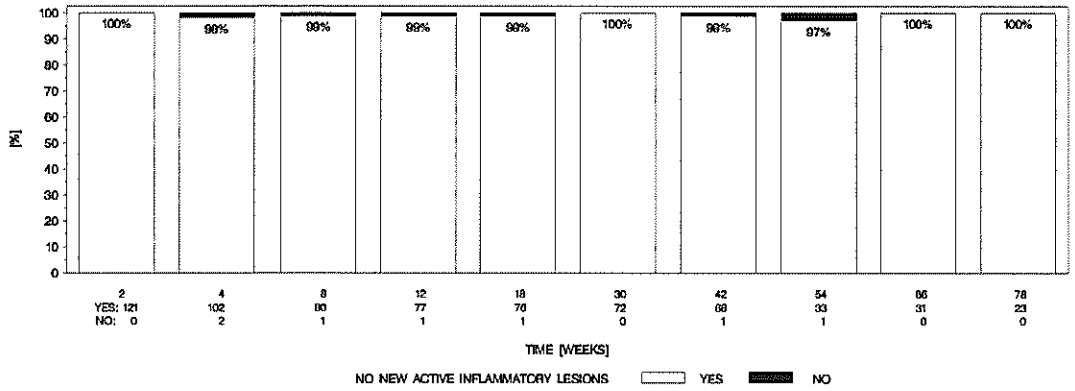
図 2.7.3-11.　各時点でぶどう膜炎関連に対して投与したステロイド（全身投与）の投与量（mg）（M11-327 試験，ITT 集団，OC）



NOTE: A# - SUBJECTS WITH ACTIVE UVEITIS AT START OF M11-327 (N), I# - SUBJECTS WITH INACTIVE UVEITIS AT START OF M11-327 (N)
CORTICOSTEROID DOSES WERE TRANSFORMED INTO PREDNISONE EQUIVALENTS.

相互参照：M11-327 試験 Supplementary（5.3.5.3-2）Figure 14.2　1.3

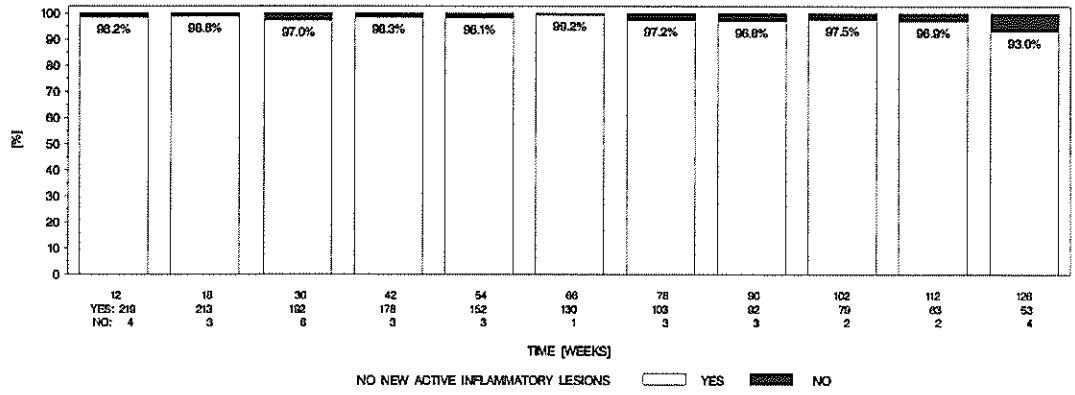
図 2.7.3-12.　投与 0 週時と比較して新たに活動性の炎症性病変（両眼）が認められなかった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での非活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団，OC）



DATA AFTER WEEK 78 ARE NOT SHOWN, BECAUSE LESS THAN 20% OF SUBJECTS ARE UNDER OBSERVATION

相互参照：M11-327 試験 Supplementary（5.3.5.3-2）Figure 14.2　2.1.2

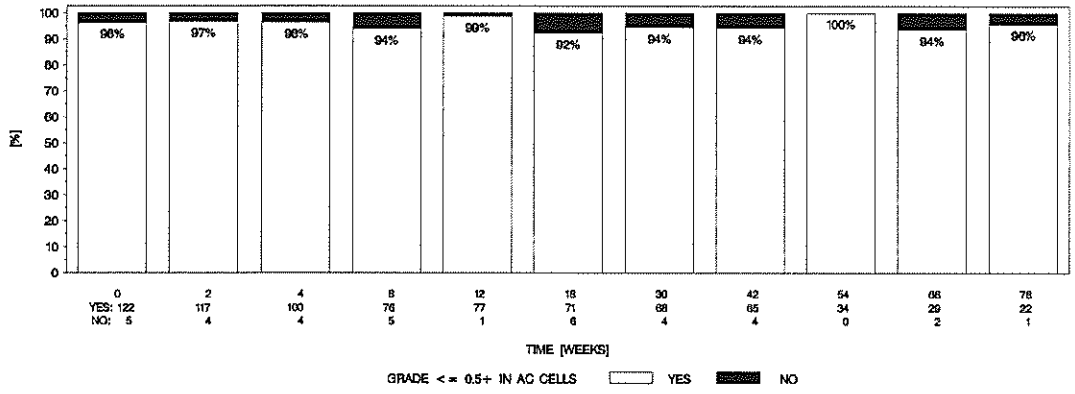
図 2.7.3-13. 投与 8 週時と比較して新たに活動性の炎症性病変（両眼）が認められなかった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団，OC）



DATA AFTER WEEK 126 ARE NOT SHOWN, BECAUSE LESS THAN 20% OF SUBJECTS ARE UNDER OBSERVATION.

相互参照：M11-327 試験 Supplementary（5.3.5.3-2）Figure 14.2__2.2.2

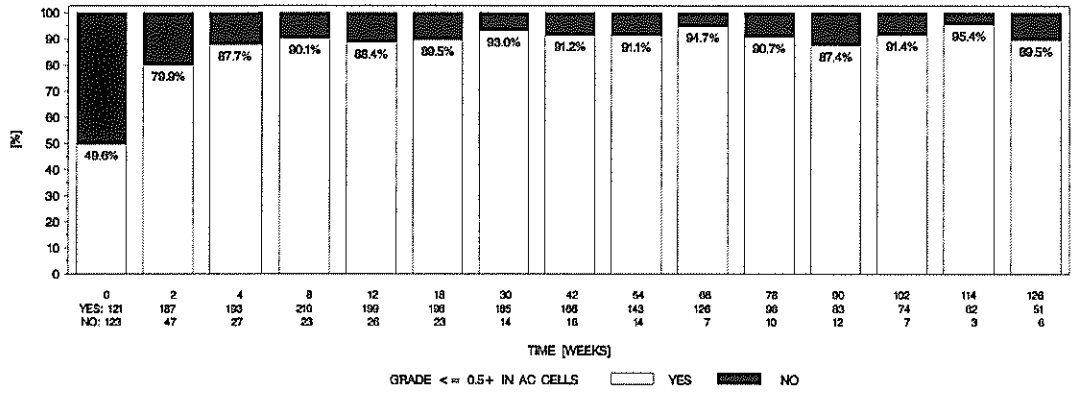
図 2.7.3-14. 前房内細胞のグレードが 0.5+以下（両眼）であった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での非活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団，OC）



DATA AFTER WEEK 78 ARE NOT SHOWN, BECAUSE LESS THAN 20% OF SUBJECTS ARE UNDER OBSERVATION.

相互参照：M11-327 試験 Supplementary（5.3.5.3-2）Figure 14.2__3.1.2

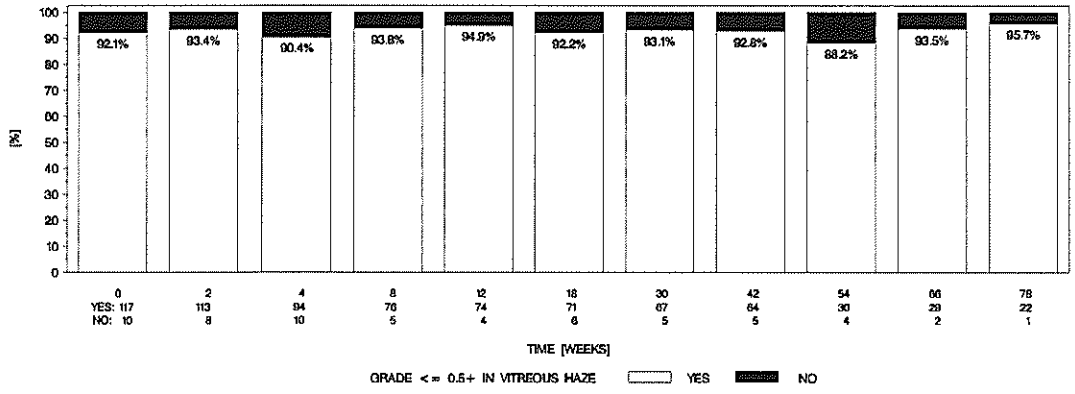
図 2.7.3-15. 前房内細胞のグレードが 0.5+以下（両眼）であった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団，OC）



DATA AFTER WEEK 126 ARE NOT SHOWN, BECAUSE LESS THAN 20% OF SUBJECTS ARE UNDER OBSERVATION.

相互参照：M11-327 試験 Supplementary（5.3.5.3-2）Figure 14.2 3.2.2

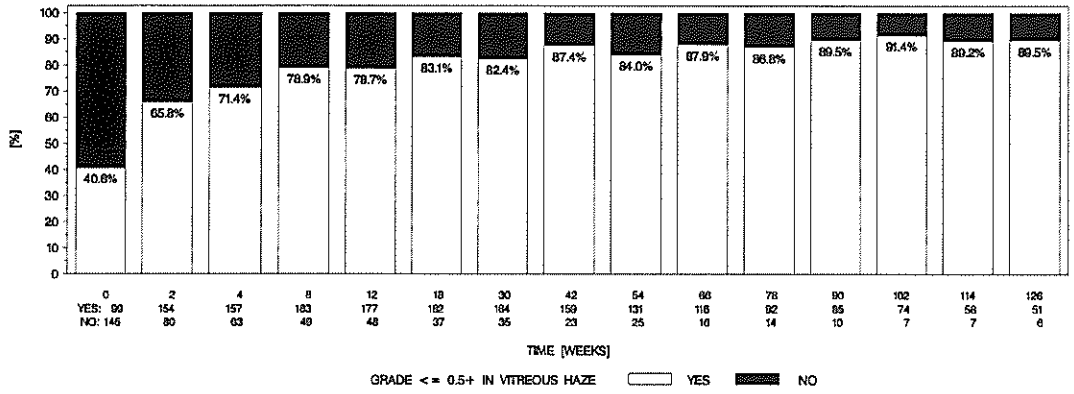
図 2.7.3-16. 硝子体混濁のグレードが 0.5+以下（両眼）であった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での非活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団，OC）



DATA AFTER WEEK 78 ARE NOT SHOWN, BECAUSE LESS THAN 20% OF SUBJECTS ARE UNDER OBSERVATION.

相互参照：M11-327 試験 Supplementary（5.3.5.3-2）Figure 14.2 4.1.2

図 2.7.3-17. 硝子体混濁のグレードが 0.5+以下（両眼）であった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団，OC）



DATA AFTER WEEK 126 ARE NOT SHOWN, BECAUSE LESS THAN 20% OF SUBJECTS ARE UNDER OBSERVATION.

相互参照：M11-327 試験 Supplementary（5.3.5.3-2）Figure 14.2 4.2.2

2.7.3.6.2 付録 B：M10-877 試験及び M10-880 試験の併合解析集団（メイン試験 + 日本人サブ試験）での部分集団解析

2.7.3.6.2.1 M10-877 試験の併合解析集団での部分集団解析

TABLE 14.2__1000.1.1.1.1.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: GENDER=MALE)

TREATMENT	N	FAILURE N (%)	CENSORED N (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	45	36 (80.0)	9 (20.0)	1.4	2.4	6.2			
ADALIMUMAB	53	27 (50.9)	26 (49.1)	2.8	7.2	*			
TOTAL	98	63 (64.3)	35 (35.7)	1.5	4.1	*	0.50	(0.30, 0.83)	0.005

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.2.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: GENDER=FEMALE)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	70	54	(77.1)	16	(22.9)	1.9	3.3	5.1			
ADALIMUMAB	65	41	(63.1)	24	(36.9)	2.3	4.6	*			
TOTAL	135	95	(70.4)	40	(29.6)	2.1	3.7	7.6	0.61	(0.40, 0.91)	0.015

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.3.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: AGE < 30 YEARS)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	23	18	(78.3)	5	(21.7)	1.4	2.7	5.7			
ADALIMUMAB	23	14	(60.9)	9	(39.1)	2.6	5.9	*			
TOTAL	46	32	(69.6)	14	(30.4)	1.4	3.8	9.2	0.57	(0.28, 1.17)	0.106

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.4.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: AGE >= 30 TO < 50 YEARS)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	50	38	(76.0)	12	(24.0)	1.4	3.0	5.6			
ADALIMUMAB	60	32	(53.3)	28	(46.7)	3.0	5.5	*			
TOTAL	110	70	(63.6)	40	(36.4)	2.0	3.7	*	0.50	(0.31, 0.80)	0.003

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.5.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: AGE >= 50 YEARS)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	42	34	(81.0)	8	(19.0)	1.9	3.5	5.6			
ADALIMUMAB	35	22	(62.9)	13	(37.1)	2.3	4.6	11.1			
TOTAL	77	56	(72.7)	21	(27.3)	1.9	3.8	7.6	0.66	(0.39, 1.14)	0.127

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.6.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=WHITE)

TREATMENT	N	FAILURE N (%)	CENSORED N (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	86	67 (77.9)	19 (22.1)	1.5	3.4	5.7			
ADALIMUMAB	88	42 (47.7)	46 (52.3)	3.1	7.4	*			
TOTAL	174	109 (62.6)	65 (37.4)	2.0	3.9	*	0.47	(0.32, 0.70)	<0.001

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.7.1.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=NON-WHITE)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	29	23	(79.3)	6	(20.7)	1.4	2.8	4.2			
ADALIMUMAB	30	26	(86.7)	4	(13.3)	2.2	4.3	7.3			
TOTAL	59	49	(83.1)	10	(16.9)	1.9	3.5	5.5	0.70	(0.40, 1.25)	0.215

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.7.2.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=BLACK)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH
PLACEBO	12	9	(75.0)	3	(25.0)	1.4	2.9	5.6
ADALIMUMAB	11	10	(90.9)	1	(9.1)	3.7	4.6	7.6
TOTAL	23	19	(82.6)	4	(17.4)	2.7	4.2	7.3

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE
WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
TESTSTATISTICAL ANALYSIS IS OMITTED DUE TO SMALL N.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.7.3.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=ASIAN)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH
PLACEBO	10	8	(80.0)	2	(20.0)	1.4	2.1	3.7
ADALIMUMAB	12	11	(91.7)	1	(8.3)	1.4	3.5	4.8
TOTAL	22	19	(86.4)	3	(13.6)	1.4	2.6	4.8

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE
WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
TESTSTATISTICAL ANALYSIS IS OMITTED DUE TO SMALL N.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.7.4.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=AMERICAN INDIAN/ALASKA NATIVE)

TREATMENT	N	FAILURE N (%)	CENSORED N (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH
PLACEBO	1	1 (100)	0	2.8	2.8	2.8
ADALIMUMAB	0					
TOTAL	1	1 (100)	0	2.8	2.8	2.8

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE
WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
TESTSTATISTICAL ANALYSIS IS OMITTED DUE TO SMALL N.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.7.5.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER)

TREATMENT	N	FAILURE N (%)	CENSORED N (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH

** NO DATA IN THIS SEGMENT OR PART OF THIS TABLE. **

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.7.6.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=OTHER)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH
PLACEBO	5	4	(80.0)	1	(20.0)	1.9	3.0	3.5
ADALIMUMAB	6	4	(66.7)	2	(33.3)	2.1	3.2	*
TOTAL	11	8	(72.7)	3	(27.3)	1.9	3.0	*

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE
WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
TESTSTATISTICAL ANALYSIS IS OMITTED DUE TO SMALL N.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.7.7.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=MULTI RACE)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH
PLACEBO	1	1	(100)	0		1.9	1.9	1.9
ADALIMUMAB	1	1	(100)	0		3.9	3.9	3.9
TOTAL	2	2	(100)	0		1.9	2.9	3.9

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE
WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
TESTSTATISTICAL ANALYSIS IS OMITTED DUE TO SMALL N.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.8.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF UVEITIS < 1 YEAR)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	TIME TO FAILURE (MONTHS) MEDIAN	TIME TO FAILURE (MONTHS) 75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	36	27	(75.0)	9	(25.0)	1.4	3.0	8.4			
ADALIMUMAB	47	27	(57.4)	20	(42.6)	2.3	4.6	*			
TOTAL	83	54	(65.1)	29	(34.9)	2.1	3.8	*	0.69	(0.40, 1.18)	0.167

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.9.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF UVEITIS >= 1 YEAR)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	79	63	(79.7)	16	(20.3)	1.5	3.0	5.1			
ADALIMUMAB	71	41	(57.7)	30	(42.3)	3.0	5.6	*			
TOTAL	150	104	(69.3)	46	(30.7)	1.9	3.8	8.9	0.47	(0.32, 0.71)	<0.001

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.10.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TYPE OF UVEITIS=INTERMEDIATE)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	23	19	(82.6)	4	(17.4)	1.4	2.8	7.6			
ADALIMUMAB	25	16	(64.0)	9	(36.0)	1.9	3.7	11.1			
TOTAL	48	35	(72.9)	13	(27.1)	1.5	3.7	7.6	0.81	(0.41, 1.57)	0.515

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

[redacted]
ADALIMUMAB (UVEITIS)
CLINICAL SUMMARY OF EFFICACY (JAPAN)
R&D/15/0714 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.2__1000.1.1.1.11.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TYPE OF UVEITIS=POSTERIOR)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	37	24	(64.9)	13	(35.1)	1.9	3.9	17.7			
ADALIMUMAB	38	14	(36.8)	24	(63.2)	4.6	*	*			
TOTAL	75	38	(50.7)	37	(49.3)	3.1	8.0	*	0.39	(0.20, 0.75)	0.004

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.12.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TYPE OF UVEITIS=PANUVEITIS)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#		P-VALUE@
PLACEBO	55	47	(85.5)	8	(14.5)	1.4	2.8	4.9				
ADALIMUMAB	55	38	(69.1)	17	(30.9)	2.1	3.9	8.9				
TOTAL	110	85	(77.3)	25	(22.7)	1.4	3.5	5.6	0.52	(0.33,	0.82)	0.003

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.13.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=IDIOPATHIC/OTHER)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	62	54	(87.1)	8	(12.9)	1.4	2.8	5.1			
ADALIMUMAB	48	29	(60.4)	19	(39.6)	1.9	4.4	*			
TOTAL	110	83	(75.5)	27	(24.5)	1.4	3.5	5.7	0.56	(0.35, 0.88)	0.009

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.14.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=BIRDSHOT CHOROIDOPATHY)

TREATMENT	N	FAILURE N (%)	CENSORED N (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	20	13 (65.0)	7 (35.0)	3.0	4.3	*			
ADALIMUMAB	24	9 (37.5)	15 (62.5)	3.9	*	*			
TOTAL	44	22 (50.0)	22 (50.0)	3.7	8.0	*	0.49	(0.21, 1.14)	0.089

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.15.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=MULTIFOCAL CHOROIDITIS AND PANUVEITIS)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH
PLACEBO	3	2	(66.7)	1	(33.3)	1.5	1.9	*
ADALIMUMAB	8	5	(62.5)	3	(37.5)	2.0	3.8	*
TOTAL	11	7	(63.6)	4	(36.4)	1.9	3.7	*

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE
WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
TESTSTATISTICAL ANALYSIS IS OMITTED DUE TO SMALL N.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.16.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=VOGT KOYANAGI HARADA)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH
PLACEBO	14	11	(78.6)	3	(21.4)	1.4	2.4	4.9
ADALIMUMAB	12	10	(83.3)	2	(16.7)	2.1	3.1	7.4
TOTAL	26	21	(80.8)	5	(19.2)	1.6	2.9	4.9

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
TESTSTATISTICAL ANALYSIS IS OMITTED DUE TO SMALL N.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.17.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=SARCOID)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH
PLACEBO	12	8	(66.7)	4	(33.3)	1.4	3.7	5.6
ADALIMUMAB	12	9	(75.0)	3	(25.0)	3.7	4.6	12.0
TOTAL	24	17	(70.8)	7	(29.2)	1.4	3.8	7.6

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE
WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
TESTSTATISTICAL ANALYSIS IS OMITTED DUE TO SMALL N.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.18.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=BEHCET'S)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH
PLACEBO	4	2	(50.0)	2	(50.0)	1.4	*	*
ADALIMUMAB	14	6	(42.9)	8	(57.1)	4.8	8.9	*
TOTAL	18	8	(44.4)	10	(55.6)	2.5	8.9	*

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE
WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
TESTSTATISTICAL ANALYSIS IS OMITTED DUE TO SMALL N.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.19.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: NUMBER OF UVEITIS FLARES IN THE PAST 12 MONTHS=1)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	20	13	(65.0)	7	(35.0)	1.9	4.6	8.0			
ADALIMUMAB	20	11	(55.0)	9	(45.0)	3.7	7.2	*			
TOTAL	40	24	(60.0)	16	(40.0)	2.8	5.6	*	0.63	(0.28, 1.41)	0.254

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.20.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: NUMBER OF UVEITIS FLARES IN THE PAST 12 MONTHS=2)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	50	38	(76.0)	12	(24.0)	1.4	2.8	5.3			
ADALIMUMAB	59	35	(59.3)	24	(40.7)	2.5	4.6	*			
TOTAL	109	73	(67.0)	36	(33.0)	1.5	3.7	11.1	0.54	(0.34, 0.86)	0.007

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.21.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: NUMBER OF UVEITIS FLARES IN THE PAST 12 MONTHS>=3)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	45	39	(86.7)	6	(13.3)	1.9	2.9	4.6			
ADALIMUMAB	39	22	(56.4)	17	(43.6)	2.1	4.5	*			
TOTAL	84	61	(72.6)	23	(27.4)	1.9	3.7	8.1	0.54	(0.32, 0.91)	0.018

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.22.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TIME SINCE LAST FLARE < 6 MONTHS AT BASELINE)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	56	48	(85.7)	8	(14.3)	1.5	2.8	4.9			
ADALIMUMAB	62	38	(61.3)	24	(38.7)	2.1	4.6	*			
TOTAL	118	86	(72.9)	32	(27.1)	1.9	3.7	8.0	0.53	(0.34, 0.81)	0.003

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.23.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TIME SINCE LAST FLARE >= 6 MONTHS AT BASELINE)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	58	41	(70.7)	17	(29.3)	1.5	3.5	7.2			
ADALIMUMAB	56	30	(53.6)	26	(46.4)	3.0	6.2	*			
TOTAL	114	71	(62.3)	43	(37.7)	2.1	3.9	*	0.57	(0.35, 0.91)	0.016

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

[redacted]
ADALIMUMAB (UVEITIS)
CLINICAL SUMMARY OF EFFICACY (JAPAN)
R&D/15/0714 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.2__1000.1.1.1.24.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: PREDNISONE DOSE AT LAST FLARE < 15 MG/DAY)

TREATMENT	N	FAILURE N	(%)	CENSORED N	(%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	86	68	(79.1)	18	(20.9)	1.4	2.8	4.9			
ADALIMUMAB	82	47	(57.3)	35	(42.7)	3.6	6.2	*			
TOTAL	168	115	(68.5)	53	(31.5)	1.9	3.7	9.2	0.46	(0.31, 0.67)	<0.001

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.25.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: PREDNISONE DOSE AT LAST FLARE >= 15 to < 30 MG/DAY)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH
PLACEBO	9	7	(77.8)	2	(22.2)	2.8	5.2	5.6
ADALIMUMAB	17	10	(58.8)	7	(41.2)	2.1	4.4	*
TOTAL	26	17	(65.4)	9	(34.6)	2.8	4.5	5.7

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE
WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
TESTSTATISTICAL ANALYSIS IS OMITTED DUE TO SMALL N.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.26.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: PREDNISONE DOSE AT LAST FLARE >= 30 MG/DAY)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH
PLACEBO	19	14	(73.7)	5	(26.3)	1.9	4.2	17.7
ADALIMUMAB	19	11	(57.9)	8	(42.1)	1.9	4.6	12.0
TOTAL	38	25	(65.8)	13	(34.2)	1.9	4.2	17.7

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE
WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
TESTSTATISTICAL ANALYSIS IS OMITTED DUE TO SMALL N.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.27.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF CURRENT FLARE < 60 DAYS AT BASELINE)

TREATMENT	N	FAILURE N (%)	CENSORED N (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	67	52 (77.6)	15 (22.4)	1.4	3.0	5.6			
ADALIMUMAB	76	45 (59.2)	31 (40.8)	2.5	4.6	*			
TOTAL	143	97 (67.8)	46 (32.2)	1.9	3.9	8.9	0.55	(0.37, 0.83)	0.003

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.28.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF CURRENT FLARE >= 60 DAYS AT BASELINE)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	48	38	(79.2)	10	(20.8)	1.5	2.8	6.2			
ADALIMUMAB	42	23	(54.8)	19	(45.2)	3.7	5.5	*			
TOTAL	90	61	(67.8)	29	(32.2)	1.9	3.7	12.0	0.54	(0.32, 0.92)	0.019

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.29.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF CURRENT FLARE < 1 MONTH AT BASELINE)

TREATMENT	N	FAILURE N	(%)	CENSORED N	(%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	35	27	(77.1)	8	(22.9)	1.4	2.9	7.6			
ADALIMUMAB	37	21	(56.8)	16	(43.2)	1.9	4.8	*			
TOTAL	72	48	(66.7)	24	(33.3)	1.6	3.8	10.2	0.65	(0.37, 1.16)	0.132

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.30.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF CURRENT FLARE >=1 to < 2 MONTHS AT BASELINE)

TREATMENT	N	FAILURE N	(%)	CENSORED N	(%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	33	26	(78.8)	7	(21.2)	1.4	3.5	4.6			
ADALIMUMAB	39	24	(61.5)	15	(38.5)	3.0	4.6	*			
TOTAL	72	50	(69.4)	22	(30.6)	2.5	3.9	8.9	0.47	(0.26, 0.83)	0.007

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.31.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF CURRENT FLARE >=2 to < 3 MONTHS AT BASELINE)

TREATMENT	N	FAILURE N (%)	CENSORED N (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	19	15 (78.9)	4 (21.1)	1.4	2.8	10.9			
ADALIMUMAB	21	11 (52.4)	10 (47.6)	3.1	5.5	*			
TOTAL	40	26 (65.0)	14 (35.0)	1.9	3.7	*	0.51	(0.23, 1.13)	0.087

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.32.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF CURRENT FLARE >=3 MONTHS AT BASELINE)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	28	22	(78.6)	6	(21.4)	1.9	3.4	5.3			
ADALIMUMAB	21	12	(57.1)	9	(42.9)	3.7	6.2	*			
TOTAL	49	34	(69.4)	15	(30.6)	2.3	3.7	9.2	0.56	(0.28, 1.14)	0.103

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.33.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: OCT EVIDENCE OF MACULAR EDEMA AT BASELINE=YES)

TREATMENT	N	FAILURE N	(%)	CENSORED N	(%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	56	47	(83.9)	9	(16.1)	1.4	2.8	4.6			
ADALIMUMAB	54	39	(72.2)	15	(27.8)	2.3	3.9	7.3			
TOTAL	110	86	(78.2)	24	(21.8)	1.5	3.5	5.5	0.66	(0.43, 1.01)	0.047

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

[redacted]
ADALIMUMAB (UVEITIS)
CLINICAL SUMMARY OF EFFICACY (JAPAN)
R&D/15/0714 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.2__1000.1.1.1.33.I.PH

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877, ONLY IN SUBJECTS WITHOUT MACULAR HOLE AND/OR RETINAL DETACHMENT)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: OCT EVIDENCE OF MACULAR EDEMA BASED ON CRT AT BASELINE=YES)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	38	31	(81.6)	7	(18.4)	1.4	2.8	4.6			
ADALIMUMAB	40	29	(72.5)	11	(27.5)	2.2	3.7	4.8			
TOTAL	78	60	(76.9)	18	(23.1)	1.9	3.0	4.6	0.78	(0.47, 1.29)	0.323

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.34.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: OCT EVIDENCE OF MACULAR EDEMA AT BASELINE=NO)

TREATMENT	N	FAILURE N (%)	CENSORED N (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	47	34 (72.3)	13 (27.7)	1.9	3.0	8.0			
ADALIMUMAB	57	25 (43.9)	32 (56.1)	3.7	11.1	*			
TOTAL	104	59 (56.7)	45 (43.3)	2.1	5.6	*	0.43	(0.26, 0.73)	0.001

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

[redacted]
ADALIMUMAB (UVEITIS)
CLINICAL SUMMARY OF EFFICACY (JAPAN)
R&D/15/0714 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.2__1000.1.1.1.34.I.PH

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877, ONLY IN SUBJECTS WITHOUT MACULAR HOLE AND/OR RETINAL DETACHMENT)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: OCT EVIDENCE OF MACULAR EDEMA BASED ON CRT AT BASELINE=NO)

TREATMENT	N	FAILURE N (%)	CENSORED N (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	74	57 (77.0)	17 (23.0)	1.5	3.3	6.2			
ADALIMUMAB	74	35 (47.3)	39 (52.7)	3.7	9.2	*			
TOTAL	148	92 (62.2)	56 (37.8)	1.9	4.6	*	0.43	(0.28, 0.65)	<0.001

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.35.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: IMM USAGE AT BASELINE=YES)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	35	26	(74.3)	9	(25.7)	1.9	3.7	6.5			
ADALIMUMAB	35	19	(54.3)	16	(45.7)	3.1	5.6	*			
TOTAL	70	45	(64.3)	25	(35.7)	2.8	3.9	12.0	0.59	(0.33, 1.08)	0.082

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.36.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: IMM USAGE AT BASELINE=NO)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	80	64	(80.0)	16	(20.0)	1.4	2.8	5.6			
ADALIMUMAB	83	49	(59.0)	34	(41.0)	2.5	4.6	*			
TOTAL	163	113	(69.3)	50	(30.7)	1.9	3.7	8.9	0.53	(0.37, 0.78)	<0.001

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.37.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TOPICAL STEROIDS AT BASELINE=YES)

TREATMENT	N	FAILURE N	(%)	CENSORED N	(%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	43	36	(83.7)	7	(16.3)	1.4	2.8	4.2			
ADALIMUMAB	38	32	(84.2)	6	(15.8)	1.4	3.7	7.2			
TOTAL	81	68	(84.0)	13	(16.0)	1.4	2.8	5.3	0.68	(0.41, 1.12)	0.119

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.38.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TOPICAL STEROIDS AT BASELINE=NO)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	72	54	(75.0)	18	(25.0)	1.5	3.3	7.6			
ADALIMUMAB	80	36	(45.0)	44	(55.0)	3.7	8.1	*			
TOTAL	152	90	(59.2)	62	(40.8)	2.7	4.6	*	0.45	(0.30, 0.69)	<0.001

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.39.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: PROTOCOL DEVIATION 'WRONG TREATMENT/INCORRECT DOSE REGARDING PREDNISONE'=YES)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH
PLACEBO	5	5	(100)	0		1.4	2.8	5.1
ADALIMUMAB	3	2	(66.7)	1	(33.3)	4.4	7.4	*
TOTAL	8	7	(87.5)	1	(12.5)	2.1	4.7	12.5

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE
WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
TESTSTATISTICAL ANALYSIS IS OMITTED DUE TO SMALL N.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

[redacted]
ADALIMUMAB (UVEITIS)
CLINICAL SUMMARY OF EFFICACY (JAPAN)
R&D/15/0714 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.2__1000.1.1.1.40.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: PROTOCOL DEVIATION 'WRONG TREATMENT/INCORRECT DOSE REGARDING PREDNISONE'=NO)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	110	85	(77.3)	25	(22.7)	1.5	3.0	5.6			
ADALIMUMAB	115	66	(57.4)	49	(42.6)	2.8	4.6	*			
TOTAL	225	151	(67.1)	74	(32.9)	1.9	3.8	10.2	0.56	(0.40, 0.77)	<0.001

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.41.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: GEOGRAPHIC REGION=NORTH AMERICA)

TREATMENT	N	FAILURE N (%)	CENSORED N (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	50	41 (82.0)	9 (18.0)	1.4	3.0	5.6			
ADALIMUMAB	41	26 (63.4)	15 (36.6)	3.0	5.5	11.1			
TOTAL	91	67 (73.6)	24 (26.4)	1.9	3.8	7.6	0.55	(0.33, 0.90)	0.014

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.1.42.I

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: GEOGRAPHIC REGION=WESTERN AND EASTERN EUROPE)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#	P-VALUE@
PLACEBO	44	33	(75.0)	11	(25.0)	1.5	3.5	7.2			
ADALIMUMAB	52	26	(50.0)	26	(50.0)	3.0	6.2	*			
TOTAL	96	59	(61.5)	37	(38.5)	2.1	3.9	*	0.52	(0.31, 0.88)	0.012

NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD RATIO.
@ TWO-SIDED P-VALUE FROM LOG RANK TEST.
* NOT ESTIMABLE

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.1.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: GENDER=MALE)

VARIABLE	PLACEBO (N=45) n	(%)	ADALIMUMAB (N=53) n	(%)	TOTAL (N=98) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	13	(28.9)	11	(20.8)	24	(24.5)
NO	32	(71.1)	42	(79.2)	74	(75.5)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	15	(33.3)	5	(9.4)	20	(20.4)
NO	30	(66.7)	48	(90.6)	78	(79.6)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	20	(44.4)	7	(13.2)	27	(27.6)
NO	25	(55.6)	46	(86.8)	71	(72.4)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	11	(24.4)	6	(11.3)	17	(17.3)
NO	34	(75.6)	47	(88.7)	81	(82.7)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	9	(20.0)	26	(49.1)	35	(35.7)
1	19	(42.2)	25	(47.2)	44	(44.9)
2	12	(26.7)	2	(3.8)	14	(14.3)
3	4	(8.9)	0		4	(4.1)
4	1	(2.2)	0		1	(1.0)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.2.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: GENDER=FEMALE)

VARIABLE	PLACEBO (N=70) n	(%)	ADALIMUMAB (N=65) n	(%)	TOTAL (N=135) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	18	(25.7)	13	(20.0)	31	(23.0)
NO	52	(74.3)	52	(80.0)	104	(77.0)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	19	(27.1)	19	(29.2)	38	(28.1)
NO	51	(72.9)	46	(70.8)	97	(71.9)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	25	(35.7)	12	(18.5)	37	(27.4)
NO	45	(64.3)	53	(81.5)	98	(72.6)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	18	(25.7)	18	(27.7)	36	(26.7)
NO	52	(74.3)	47	(72.3)	99	(73.3)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	16	(22.9)	24	(36.9)	40	(29.6)
1	38	(54.3)	23	(35.4)	61	(45.2)
2	7	(10.0)	15	(23.1)	22	(16.3)
3	8	(11.4)	3	(4.6)	11	(8.1)
4	1	(1.4)	0		1	(0.7)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.3.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: AGE < 30 YEARS)

VARIABLE	PLACEBO (N=23) n	(%)	ADALIMUMAB (N=23) n	(%)	TOTAL (N=46) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	5	(21.7)	5	(21.7)	10	(21.7)
NO	18	(78.3)	18	(78.3)	36	(78.3)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	9	(39.1)	6	(26.1)	15	(32.6)
NO	14	(60.9)	17	(73.9)	31	(67.4)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	11	(47.8)	4	(17.4)	15	(32.6)
NO	12	(52.2)	19	(82.6)	31	(67.4)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	5	(21.7)	3	(13.0)	8	(17.4)
NO	18	(78.3)	20	(87.0)	38	(82.6)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	5	(21.7)	9	(39.1)	14	(30.4)
1	9	(39.1)	11	(47.8)	20	(43.5)
2	7	(30.4)	2	(8.7)	9	(19.6)
3	1	(4.3)	1	(4.3)	2	(4.3)
4	1	(4.3)	0		1	(2.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.4.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: AGE >= 30 TO < 50 YEARS)

VARIABLE	PLACEBO (N=50) n	(%)	ADALIMUMAB (N=60) n	(%)	TOTAL (N=110) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	12	(24.0)	10	(16.7)	22	(20.0)
NO	38	(76.0)	50	(83.3)	88	(80.0)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	14	(28.0)	12	(20.0)	26	(23.6)
NO	36	(72.0)	48	(80.0)	84	(76.4)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	19	(38.0)	6	(10.0)	25	(22.7)
NO	31	(62.0)	54	(90.0)	85	(77.3)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	13	(26.0)	12	(20.0)	25	(22.7)
NO	37	(74.0)	48	(80.0)	85	(77.3)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	12	(24.0)	28	(46.7)	40	(36.4)
1	26	(52.0)	24	(40.0)	50	(45.5)
2	5	(10.0)	8	(13.3)	13	(11.8)
3	6	(12.0)	0		6	(5.5)
4	1	(2.0)	0		1	(0.9)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.5.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: AGE >= 50 YEARS)

VARIABLE	PLACEBO (N=42) n	(%)	ADALIMUMAB (N=35) n	(%)	TOTAL (N=77) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	14	(33.3)	9	(25.7)	23	(29.9)
NO	28	(66.7)	26	(74.3)	54	(70.1)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	11	(26.2)	6	(17.1)	17	(22.1)
NO	31	(73.8)	29	(82.9)	60	(77.9)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	15	(35.7)	9	(25.7)	24	(31.2)
NO	27	(64.3)	26	(74.3)	53	(68.8)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	11	(26.2)	9	(25.7)	20	(26.0)
NO	31	(73.8)	26	(74.3)	57	(74.0)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	8	(19.0)	13	(37.1)	21	(27.3)
1	22	(52.4)	13	(37.1)	35	(45.5)
2	7	(16.7)	7	(20.0)	14	(18.2)
3	5	(11.9)	2	(5.7)	7	(9.1)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.6.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=WHITE)

VARIABLE	PLACEBO (N=86) n	(%)	ADALIMUMAB (N=88) n	(%)	TOTAL (N=174) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	24	(27.9)	16	(18.2)	40	(23.0)
NO	62	(72.1)	72	(81.8)	134	(77.0)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	25	(29.1)	15	(17.0)	40	(23.0)
NO	61	(70.9)	73	(83.0)	134	(77.0)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	31	(36.0)	11	(12.5)	42	(24.1)
NO	55	(64.0)	77	(87.5)	132	(75.9)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	23	(26.7)	14	(15.9)	37	(21.3)
NO	63	(73.3)	74	(84.1)	137	(78.7)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	19	(22.1)	46	(52.3)	65	(37.4)
1	43	(50.0)	30	(34.1)	73	(42.0)
2	14	(16.3)	10	(11.4)	24	(13.8)
3	8	(9.3)	2	(2.3)	10	(5.7)
4	2	(2.3)	0		2	(1.1)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.7.1.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=NON-WHITE)

VARIABLE	PLACEBO (N=29) n	(%)	ADALIMUMAB (N=30) n	(%)	TOTAL (N=59) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	7	(24.1)	8	(26.7)	15	(25.4)
NO	22	(75.9)	22	(73.3)	44	(74.6)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	9	(31.0)	9	(30.0)	18	(30.5)
NO	20	(69.0)	21	(70.0)	41	(69.5)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	14	(48.3)	8	(26.7)	22	(37.3)
NO	15	(51.7)	22	(73.3)	37	(62.7)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	6	(20.7)	10	(33.3)	16	(27.1)
NO	23	(79.3)	20	(66.7)	43	(72.9)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	6	(20.7)	4	(13.3)	10	(16.9)
1	14	(48.3)	18	(60.0)	32	(54.2)
2	5	(17.2)	7	(23.3)	12	(20.3)
3	4	(13.8)	1	(3.3)	5	(8.5)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.7.2.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=BLACK)

VARIABLE	PLACEBO (N=12) n (%)	ADALIMUMAB (N=11) n (%)	TOTAL (N=23) n (%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS			
YES	1 (8.3)	1 (9.1)	2 (8.7)
NO	11 (91.7)	10 (90.9)	21 (91.3)
MISSING	0	0	0
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE			
YES	5 (41.7)	6 (54.5)	11 (47.8)
NO	7 (58.3)	5 (45.5)	12 (52.2)
MISSING	0	0	0
VITREOUS HAZE GRADE			
YES	6 (50.0)	3 (27.3)	9 (39.1)
NO	6 (50.0)	8 (72.7)	14 (60.9)
MISSING	0	0	0
VISUAL ACUITY			
YES	2 (16.7)	6 (54.5)	8 (34.8)
NO	10 (83.3)	5 (45.5)	15 (65.2)
MISSING	0	0	0
NUMBER OF REASONS MET			
0	3 (25.0)	1 (9.1)	4 (17.4)
1	5 (41.7)	5 (45.5)	10 (43.5)
2	3 (25.0)	4 (36.4)	7 (30.4)
3	1 (8.3)	1 (9.1)	2 (8.7)
4	0	0	0

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.7.3.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=ASIAN)

VARIABLE	PLACEBO (N=10) n	(%)	ADALIMUMAB (N=12) n	(%)	TOTAL (N=22) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	2	(20.0)	7	(58.3)	9	(40.9)
NO	8	(80.0)	5	(41.7)	13	(59.1)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	2	(20.0)	2	(16.7)	4	(18.2)
NO	8	(80.0)	10	(83.3)	18	(81.8)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	7	(70.0)	4	(33.3)	11	(50.0)
NO	3	(30.0)	8	(66.7)	11	(50.0)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	2	(20.0)	1	(8.3)	3	(13.6)
NO	8	(80.0)	11	(91.7)	19	(86.4)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	2	(20.0)	1	(8.3)	3	(13.6)
1	5	(50.0)	8	(66.7)	13	(59.1)
2	1	(10.0)	3	(25.0)	4	(18.2)
3	2	(20.0)	0		2	(9.1)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.7.4.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=AMERICAN INDIAN/ALASKA NATIVE)

VARIABLE	PLACEBO (N=1) n	(%)	ADALIMUMAB (N=0) n	(%)	TOTAL (N=1) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	1	(100)	0		1	(100)
NO	0		0		0	
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	0		0		0	
NO	1	(100)	0		1	(100)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	0		0		0	
NO	1	(100)	0		1	(100)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	0		0		0	
NO	1	(100)	0		1	(100)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	0		0		0	
1	1	(100)	0		1	(100)
2	0		0		0	
3	0		0		0	
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.7.5.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER)

VARIABLE	PLACEBO (N=0) n (%)	ADALIMUMAB (N=0) n (%)	TOTAL (N=0) n (%)

** NO DATA IN THIS SEGMENT OR PART OF THIS TABLE. **

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.7.6.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=OTHER)

VARIABLE	PLACEBO (N=5) n (%)	ADALIMUMAB (N=6) n (%)	TOTAL (N=11) n (%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS			
YES	2 (40.0)	0	2 (18.2)
NO	3 (60.0)	6 (100)	9 (81.8)
MISSING	0	0	0
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE			
YES	2 (40.0)	0	2 (18.2)
NO	3 (60.0)	6 (100)	9 (81.8)
MISSING	0	0	0
VITREOUS HAZE GRADE			
YES	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (18.2)
NO	4 (80.0)	5 (83.3)	9 (81.8)
MISSING	0	0	0
VISUAL ACUITY			
YES	2 (40.0)	3 (50.0)	5 (45.5)
NO	3 (60.0)	3 (50.0)	6 (54.5)
MISSING	0	0	0
NUMBER OF REASONS MET			
0	1 (20.0)	2 (33.3)	3 (27.3)
1	2 (40.0)	4 (66.7)	6 (54.5)
2	1 (20.0)	0	1 (9.1)
3	1 (20.0)	0	1 (9.1)
4	0	0	0

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.7.7.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=MULTI RACE)

VARIABLE	PLACEBO (N=1) n	(%)	ADALIMUMAB (N=1) n	(%)	TOTAL (N=2) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	1	(100)	0		1	(50.0)
NO	0		1	(100)	1	(50.0)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	0		1	(100)	1	(50.0)
NO	1	(100)	0		1	(50.0)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	0		0		0	
NO	1	(100)	1	(100)	2	(100)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	0		0		0	
NO	1	(100)	1	(100)	2	(100)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	0		0		0	
1	1	(100)	1	(100)	2	(100)
2	0		0		0	
3	0		0		0	
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.8.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF UVEITIS < 1 YEAR)

VARIABLE	PLACEBO (N=36) n	(%)	ADALIMUMAB (N=47) n	(%)	TOTAL (N=83) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	12	(33.3)	7	(14.9)	19	(22.9)
NO	24	(66.7)	40	(85.1)	64	(77.1)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	10	(27.8)	9	(19.1)	19	(22.9)
NO	26	(72.2)	38	(80.9)	64	(77.1)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	11	(30.6)	6	(12.8)	17	(20.5)
NO	25	(69.4)	41	(87.2)	66	(79.5)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	10	(27.8)	13	(27.7)	23	(27.7)
NO	26	(72.2)	34	(72.3)	60	(72.3)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	9	(25.0)	20	(42.6)	29	(34.9)
1	17	(47.2)	19	(40.4)	36	(43.4)
2	4	(11.1)	8	(17.0)	12	(14.5)
3	6	(16.7)	0		6	(7.2)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.9.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF UVEITIS >= 1 YEAR)

VARIABLE	PLACEBO (N=79) n	(%)	ADALIMUMAB (N=71) n	(%)	TOTAL (N=150) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	19	(24.1)	17	(23.9)	36	(24.0)
NO	60	(75.9)	54	(76.1)	114	(76.0)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	24	(30.4)	15	(21.1)	39	(26.0)
NO	55	(69.6)	56	(78.9)	111	(74.0)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	34	(43.0)	13	(18.3)	47	(31.3)
NO	45	(57.0)	58	(81.7)	103	(68.7)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	19	(24.1)	11	(15.5)	30	(20.0)
NO	60	(75.9)	60	(84.5)	120	(80.0)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	16	(20.3)	30	(42.3)	46	(30.7)
1	40	(50.6)	29	(40.8)	69	(46.0)
2	15	(19.0)	9	(12.7)	24	(16.0)
3	6	(7.6)	3	(4.2)	9	(6.0)
4	2	(2.5)	0		2	(1.3)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.10.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TYPE OF UVEITIS=INTERMEDIATE)

VARIABLE	PLACEBO (N=23) n	(%)	ADALIMUMAB (N=25) n	(%)	TOTAL (N=48) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	3	(13.0)	2	(8.0)	5	(10.4)
NO	20	(87.0)	23	(92.0)	43	(89.6)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	7	(30.4)	5	(20.0)	12	(25.0)
NO	16	(69.6)	20	(80.0)	36	(75.0)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	11	(47.8)	6	(24.0)	17	(35.4)
NO	12	(52.2)	19	(76.0)	31	(64.6)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	8	(34.8)	7	(28.0)	15	(31.3)
NO	15	(65.2)	18	(72.0)	33	(68.8)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	4	(17.4)	9	(36.0)	13	(27.1)
1	12	(52.2)	12	(48.0)	24	(50.0)
2	4	(17.4)	4	(16.0)	8	(16.7)
3	3	(13.0)	0		3	(6.3)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.11.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TYPE OF UVEITIS=POSTERIOR)

VARIABLE	PLACEBO (N=37) n	(%)	ADALIMUMAB (N=38) n	(%)	TOTAL (N=75) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	14	(37.8)	10	(26.3)	24	(32.0)
NO	23	(62.2)	28	(73.7)	51	(68.0)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	3	(8.1)	2	(5.3)	5	(6.7)
NO	34	(91.9)	36	(94.7)	70	(93.3)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	8	(21.6)	4	(10.5)	12	(16.0)
NO	29	(78.4)	34	(89.5)	63	(84.0)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	9	(24.3)	6	(15.8)	15	(20.0)
NO	28	(75.7)	32	(84.2)	60	(80.0)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	13	(35.1)	24	(63.2)	37	(49.3)
1	16	(43.2)	7	(18.4)	23	(30.7)
2	7	(18.9)	6	(15.8)	13	(17.3)
3	0		1	(2.6)	1	(1.3)
4	1	(2.7)	0		1	(1.3)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.12.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TYPE OF UVEITIS=PANUVEITIS)

VARIABLE	PLACEBO (N=55) n	(%)	ADALIMUMAB (N=55) n	(%)	TOTAL (N=110) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	14	(25.5)	12	(21.8)	26	(23.6)
NO	41	(74.5)	43	(78.2)	84	(76.4)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	24	(43.6)	17	(30.9)	41	(37.3)
NO	31	(56.4)	38	(69.1)	69	(62.7)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	26	(47.3)	9	(16.4)	35	(31.8)
NO	29	(52.7)	46	(83.6)	75	(68.2)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	12	(21.8)	11	(20.0)	23	(20.9)
NO	43	(78.2)	44	(80.0)	87	(79.1)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	8	(14.5)	17	(30.9)	25	(22.7)
1	29	(52.7)	29	(52.7)	58	(52.7)
2	8	(14.5)	7	(12.7)	15	(13.6)
3	9	(16.4)	2	(3.6)	11	(10.0)
4	1	(1.8)	0		1	(0.9)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.13.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=IDIOPATHIC/OTHER)

VARIABLE	PLACEBO (N=62) n	(%)	ADALIMUMAB (N=48) n	(%)	TOTAL (N=110) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	17	(27.4)	4	(8.3)	21	(19.1)
NO	45	(72.6)	44	(91.7)	89	(80.9)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	24	(38.7)	11	(22.9)	35	(31.8)
NO	38	(61.3)	37	(77.1)	75	(68.2)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	26	(41.9)	11	(22.9)	37	(33.6)
NO	36	(58.1)	37	(77.1)	73	(66.4)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	22	(35.5)	12	(25.0)	34	(30.9)
NO	40	(64.5)	36	(75.0)	76	(69.1)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	8	(12.9)	19	(39.6)	27	(24.5)
1	30	(48.4)	20	(41.7)	50	(45.5)
2	15	(24.2)	9	(18.8)	24	(21.8)
3	7	(11.3)	0		7	(6.4)
4	2	(3.2)	0		2	(1.8)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.14.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=BIRDSHOT CHOROIDOPATHY)

VARIABLE	PLACEBO (N=20) n	(%)	ADALIMUMAB (N=24) n	(%)	TOTAL (N=44) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	8	(40.0)	6	(25.0)	14	(31.8)
NO	12	(60.0)	18	(75.0)	30	(68.2)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	1	(5.0)	1	(4.2)	2	(4.5)
NO	19	(95.0)	23	(95.8)	42	(95.5)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	4	(20.0)	2	(8.3)	6	(13.6)
NO	16	(80.0)	22	(91.7)	38	(86.4)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	4	(20.0)	2	(8.3)	6	(13.6)
NO	16	(80.0)	22	(91.7)	38	(86.4)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	7	(35.0)	15	(62.5)	22	(50.0)
1	10	(50.0)	8	(33.3)	18	(40.9)
2	2	(10.0)	0		2	(4.5)
3	1	(5.0)	1	(4.2)	2	(4.5)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.15.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=MULTIFOCAL CHOROIDITIS AND PANUVEITIS)

VARIABLE	PLACEBO (N=3) n	(%)	ADALIMUMAB (N=8) n	(%)	TOTAL (N=11) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	0		3	(37.5)	3	(27.3)
NO	3	(100)	5	(62.5)	8	(72.7)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	1	(33.3)	1	(12.5)	2	(18.2)
NO	2	(66.7)	7	(87.5)	9	(81.8)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	1	(33.3)	1	(12.5)	2	(18.2)
NO	2	(66.7)	7	(87.5)	9	(81.8)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	0		2	(25.0)	2	(18.2)
NO	3	(100)	6	(75.0)	9	(81.8)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	1	(33.3)	3	(37.5)	4	(36.4)
1	2	(66.7)	3	(37.5)	5	(45.5)
2	0		2	(25.0)	2	(18.2)
3	0		0		0	
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.16.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=VOGT KOYANAGI HARADA)

VARIABLE	PLACEBO (N=14) n	(%)	ADALIMUMAB (N=12) n	(%)	TOTAL (N=26) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	3	(21.4)	2	(16.7)	5	(19.2)
NO	11	(78.6)	10	(83.3)	21	(80.8)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	7	(50.0)	6	(50.0)	13	(50.0)
NO	7	(50.0)	6	(50.0)	13	(50.0)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	5	(35.7)	0		5	(19.2)
NO	9	(64.3)	12	(100)	21	(80.8)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	1	(7.1)	5	(41.7)	6	(23.1)
NO	13	(92.9)	7	(58.3)	20	(76.9)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	3	(21.4)	2	(16.7)	5	(19.2)
1	8	(57.1)	7	(58.3)	15	(57.7)
2	1	(7.1)	3	(25.0)	4	(15.4)
3	2	(14.3)	0		2	(7.7)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.17.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=SARCOID)

VARIABLE	PLACEBO (N=12) n	(%)	ADALIMUMAB (N=12) n	(%)	TOTAL (N=24) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	3	(25.0)	6	(50.0)	9	(37.5)
NO	9	(75.0)	6	(50.0)	15	(62.5)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	1	(8.3)	3	(25.0)	4	(16.7)
NO	11	(91.7)	9	(75.0)	20	(83.3)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	7	(58.3)	3	(25.0)	10	(41.7)
NO	5	(41.7)	9	(75.0)	14	(58.3)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	2	(16.7)	2	(16.7)	4	(16.7)
NO	10	(83.3)	10	(83.3)	20	(83.3)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	4	(33.3)	3	(25.0)	7	(29.2)
1	5	(41.7)	5	(41.7)	10	(41.7)
2	1	(8.3)	3	(25.0)	4	(16.7)
3	2	(16.7)	1	(8.3)	3	(12.5)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.18.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=BEHCET'S)

VARIABLE	PLACEBO (N=4) n	(%)	ADALIMUMAB (N=14) n	(%)	TOTAL (N=18) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	0		3	(21.4)	3	(16.7)
NO	4	(100)	11	(78.6)	15	(83.3)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	0		2	(14.3)	2	(11.1)
NO	4	(100)	12	(85.7)	16	(88.9)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	2	(50.0)	2	(14.3)	4	(22.2)
NO	2	(50.0)	12	(85.7)	14	(77.8)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	0		1	(7.1)	1	(5.6)
NO	4	(100)	13	(92.9)	17	(94.4)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	2	(50.0)	8	(57.1)	10	(55.6)
1	2	(50.0)	5	(35.7)	7	(38.9)
2	0		0		0	
3	0		1	(7.1)	1	(5.6)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.19.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: NUMBER OF UVEITIS FLARES IN THE PAST 12 MONTHS=1)

VARIABLE	PLACEBO (N=20) n	(%)	ADALIMUMAB (N=20) n	(%)	TOTAL (N=40) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	7	(35.0)	5	(25.0)	12	(30.0)
NO	13	(65.0)	15	(75.0)	28	(70.0)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	3	(15.0)	2	(10.0)	5	(12.5)
NO	17	(85.0)	18	(90.0)	35	(87.5)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	6	(30.0)	3	(15.0)	9	(22.5)
NO	14	(70.0)	17	(85.0)	31	(77.5)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	4	(20.0)	5	(25.0)	9	(22.5)
NO	16	(80.0)	15	(75.0)	31	(77.5)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	7	(35.0)	9	(45.0)	16	(40.0)
1	7	(35.0)	8	(40.0)	15	(37.5)
2	5	(25.0)	2	(10.0)	7	(17.5)
3	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(5.0)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.20.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: NUMBER OF UVEITIS FLARES IN THE PAST 12 MONTHS=2)

VARIABLE	PLACEBO (N=50) n	(%)	ADALIMUMAB (N=59) n	(%)	TOTAL (N=109) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	13	(26.0)	15	(25.4)	28	(25.7)
NO	37	(74.0)	44	(74.6)	81	(74.3)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	13	(26.0)	11	(18.6)	24	(22.0)
NO	37	(74.0)	48	(81.4)	85	(78.0)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	21	(42.0)	10	(16.9)	31	(28.4)
NO	29	(58.0)	49	(83.1)	78	(71.6)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	8	(16.0)	11	(18.6)	19	(17.4)
NO	42	(84.0)	48	(81.4)	90	(82.6)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	12	(24.0)	24	(40.7)	36	(33.0)
1	28	(56.0)	24	(40.7)	52	(47.7)
2	4	(8.0)	10	(16.9)	14	(12.8)
3	5	(10.0)	1	(1.7)	6	(5.5)
4	1	(2.0)	0		1	(0.9)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.21.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: NUMBER OF UVEITIS FLARES IN THE PAST 12 MONTHS>=3)

VARIABLE	PLACEBO (N=45) n	(%)	ADALIMUMAB (N=39) n	(%)	TOTAL (N=84) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	11	(24.4)	4	(10.3)	15	(17.9)
NO	34	(75.6)	35	(89.7)	69	(82.1)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	18	(40.0)	11	(28.2)	29	(34.5)
NO	27	(60.0)	28	(71.8)	55	(65.5)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	18	(40.0)	6	(15.4)	24	(28.6)
NO	27	(60.0)	33	(84.6)	60	(71.4)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	17	(37.8)	8	(20.5)	25	(29.8)
NO	28	(62.2)	31	(79.5)	59	(70.2)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	6	(13.3)	17	(43.6)	23	(27.4)
1	22	(48.9)	16	(41.0)	38	(45.2)
2	10	(22.2)	5	(12.8)	15	(17.9)
3	6	(13.3)	1	(2.6)	7	(8.3)
4	1	(2.2)	0		1	(1.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.22.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TIME SINCE LAST FLARE < 6 MONTHS AT BASELINE)

VARIABLE	PLACEBO (N=56) n	(%)	ADALIMUMAB (N=62) n	(%)	TOTAL (N=118) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	15	(26.8)	11	(17.7)	26	(22.0)
NO	41	(73.2)	51	(82.3)	92	(78.0)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	24	(42.9)	18	(29.0)	42	(35.6)
NO	32	(57.1)	44	(71.0)	76	(64.4)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	22	(39.3)	10	(16.1)	32	(27.1)
NO	34	(60.7)	52	(83.9)	86	(72.9)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	20	(35.7)	14	(22.6)	34	(28.8)
NO	36	(64.3)	48	(77.4)	84	(71.2)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	8	(14.3)	24	(38.7)	32	(27.1)
1	28	(50.0)	25	(40.3)	53	(44.9)
2	9	(16.1)	11	(17.7)	20	(16.9)
3	9	(16.1)	2	(3.2)	11	(9.3)
4	2	(3.6)	0		2	(1.7)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.23.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TIME SINCE LAST FLARE >= 6 MONTHS AT BASELINE)

VARIABLE	PLACEBO (N=58) n	(%)	ADALIMUMAB (N=56) n	(%)	TOTAL (N=114) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	16	(27.6)	13	(23.2)	29	(25.4)
NO	42	(72.4)	43	(76.8)	85	(74.6)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	10	(17.2)	6	(10.7)	16	(14.0)
NO	48	(82.8)	50	(89.3)	98	(86.0)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	22	(37.9)	9	(16.1)	31	(27.2)
NO	36	(62.1)	47	(83.9)	83	(72.8)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	9	(15.5)	10	(17.9)	19	(16.7)
NO	49	(84.5)	46	(82.1)	95	(83.3)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	17	(29.3)	26	(46.4)	43	(37.7)
1	28	(48.3)	23	(41.1)	51	(44.7)
2	10	(17.2)	6	(10.7)	16	(14.0)
3	3	(5.2)	1	(1.8)	4	(3.5)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.24.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: PREDNISONE DOSE AT LAST FLARE < 15 MG/DAY)

VARIABLE	PLACEBO (N=86) n	(%)	ADALIMUMAB (N=82) n	(%)	TOTAL (N=168) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	22	(25.6)	16	(19.5)	38	(22.6)
NO	64	(74.4)	66	(80.5)	130	(77.4)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	24	(27.9)	20	(24.4)	44	(26.2)
NO	62	(72.1)	62	(75.6)	124	(73.8)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	32	(37.2)	12	(14.6)	44	(26.2)
NO	54	(62.8)	70	(85.4)	124	(73.8)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	18	(20.9)	17	(20.7)	35	(20.8)
NO	68	(79.1)	65	(79.3)	133	(79.2)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	18	(20.9)	35	(42.7)	53	(31.5)
1	49	(57.0)	31	(37.8)	80	(47.6)
2	11	(12.8)	14	(17.1)	25	(14.9)
3	7	(8.1)	2	(2.4)	9	(5.4)
4	1	(1.2)	0		1	(0.6)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.25.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: PREDNISONE DOSE AT LAST FLARE >= 15 to < 30 MG/DAY)

VARIABLE	PLACEBO (N=9) n	(%)	ADALIMUMAB (N=17) n	(%)	TOTAL (N=26) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	4	(44.4)	5	(29.4)	9	(34.6)
NO	5	(55.6)	12	(70.6)	17	(65.4)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	1	(11.1)	1	(5.9)	2	(7.7)
NO	8	(88.9)	16	(94.1)	24	(92.3)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	5	(55.6)	3	(17.6)	8	(30.8)
NO	4	(44.4)	14	(82.4)	18	(69.2)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	4	(44.4)	3	(17.6)	7	(26.9)
NO	5	(55.6)	14	(82.4)	19	(73.1)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	2	(22.2)	7	(41.2)	9	(34.6)
1	2	(22.2)	8	(47.1)	10	(38.5)
2	3	(33.3)	2	(11.8)	5	(19.2)
3	2	(22.2)	0		2	(7.7)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.26.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: PREDNISONE DOSE AT LAST FLARE >= 30 MG/DAY)

VARIABLE	PLACEBO (N=19) n	(%)	ADALIMUMAB (N=19) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	5	(26.3)	3	(15.8)	8	(21.1)
NO	14	(73.7)	16	(84.2)	30	(78.9)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	9	(47.4)	3	(15.8)	12	(31.6)
NO	10	(52.6)	16	(84.2)	26	(68.4)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	7	(36.8)	4	(21.1)	11	(28.9)
NO	12	(63.2)	15	(78.9)	27	(71.1)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	7	(36.8)	4	(21.1)	11	(28.9)
NO	12	(63.2)	15	(78.9)	27	(71.1)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	5	(26.3)	8	(42.1)	13	(34.2)
1	5	(26.3)	9	(47.4)	14	(36.8)
2	5	(26.3)	1	(5.3)	6	(15.8)
3	3	(15.8)	1	(5.3)	4	(10.5)
4	1	(5.3)	0		1	(2.6)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.27.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF CURRENT FLARE < 60 DAYS AT BASELINE)

VARIABLE	PLACEBO (N=67) n	(%)	ADALIMUMAB (N=76) n	(%)	TOTAL (N=143) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	15	(22.4)	13	(17.1)	28	(19.6)
NO	52	(77.6)	63	(82.9)	115	(80.4)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	26	(38.8)	20	(26.3)	46	(32.2)
NO	41	(61.2)	56	(73.7)	97	(67.8)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	24	(35.8)	11	(14.5)	35	(24.5)
NO	43	(64.2)	65	(85.5)	108	(75.5)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	14	(20.9)	15	(19.7)	29	(20.3)
NO	53	(79.1)	61	(80.3)	114	(79.7)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	15	(22.4)	31	(40.8)	46	(32.2)
1	34	(50.7)	32	(42.1)	66	(46.2)
2	10	(14.9)	12	(15.8)	22	(15.4)
3	7	(10.4)	1	(1.3)	8	(5.6)
4	1	(1.5)	0		1	(0.7)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.28.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF CURRENT FLARE >= 60 DAYS AT BASELINE)

VARIABLE	PLACEBO (N=48) n	(%)	ADALIMUMAB (N=42) n	(%)	TOTAL (N=90) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	16	(33.3)	11	(26.2)	27	(30.0)
NO	32	(66.7)	31	(73.8)	63	(70.0)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	8	(16.7)	4	(9.5)	12	(13.3)
NO	40	(83.3)	38	(90.5)	78	(86.7)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	21	(43.8)	8	(19.0)	29	(32.2)
NO	27	(56.3)	34	(81.0)	61	(67.8)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	15	(31.3)	9	(21.4)	24	(26.7)
NO	33	(68.8)	33	(78.6)	66	(73.3)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	10	(20.8)	19	(45.2)	29	(32.2)
1	23	(47.9)	16	(38.1)	39	(43.3)
2	9	(18.8)	5	(11.9)	14	(15.6)
3	5	(10.4)	2	(4.8)	7	(7.8)
4	1	(2.1)	0		1	(1.1)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.29.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF CURRENT FLARE < 1 MONTH AT BASELINE)

VARIABLE	PLACEBO (N=35) n	(%)	ADALIMUMAB (N=37) n	(%)	TOTAL (N=72) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	8	(22.9)	5	(13.5)	13	(18.1)
NO	27	(77.1)	32	(86.5)	59	(81.9)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	13	(37.1)	9	(24.3)	22	(30.6)
NO	22	(62.9)	28	(75.7)	50	(69.4)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	11	(31.4)	5	(13.5)	16	(22.2)
NO	24	(68.6)	32	(86.5)	56	(77.8)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	6	(17.1)	7	(18.9)	13	(18.1)
NO	29	(82.9)	30	(81.1)	59	(81.9)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	8	(22.9)	16	(43.2)	24	(33.3)
1	20	(57.1)	16	(43.2)	36	(50.0)
2	3	(8.6)	5	(13.5)	8	(11.1)
3	4	(11.4)	0		4	(5.6)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.30.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF CURRENT FLARE >=1 to < 2 MONTHS AT BASELINE)

VARIABLE	PLACEBO (N=33) n	(%)	ADALIMUMAB (N=39) n	(%)	TOTAL (N=72) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	8	(24.2)	8	(20.5)	16	(22.2)
NO	25	(75.8)	31	(79.5)	56	(77.8)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	13	(39.4)	11	(28.2)	24	(33.3)
NO	20	(60.6)	28	(71.8)	48	(66.7)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	13	(39.4)	6	(15.4)	19	(26.4)
NO	20	(60.6)	33	(84.6)	53	(73.6)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	8	(24.2)	8	(20.5)	16	(22.2)
NO	25	(75.8)	31	(79.5)	56	(77.8)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	7	(21.2)	15	(38.5)	22	(30.6)
1	15	(45.5)	16	(41.0)	31	(43.1)
2	7	(21.2)	7	(17.9)	14	(19.4)
3	3	(9.1)	1	(2.6)	4	(5.6)
4	1	(3.0)	0		1	(1.4)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.31.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF CURRENT FLARE >=2 to < 3 MONTHS AT BASELINE)

VARIABLE	PLACEBO (N=19) n	(%)	ADALIMUMAB (N=21) n	(%)	TOTAL (N=40) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	5	(26.3)	5	(23.8)	10	(25.0)
NO	14	(73.7)	16	(76.2)	30	(75.0)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	2	(10.5)	2	(9.5)	4	(10.0)
NO	17	(89.5)	19	(90.5)	36	(90.0)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	10	(52.6)	5	(23.8)	15	(37.5)
NO	9	(47.4)	16	(76.2)	25	(62.5)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	9	(47.4)	5	(23.8)	14	(35.0)
NO	10	(52.6)	16	(76.2)	26	(65.0)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	4	(21.1)	10	(47.6)	14	(35.0)
1	8	(42.1)	6	(28.6)	14	(35.0)
2	3	(15.8)	4	(19.0)	7	(17.5)
3	4	(21.1)	1	(4.8)	5	(12.5)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.32.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF CURRENT FLARE >=3 MONTHS AT BASELINE)

VARIABLE	PLACEBO (N=28) n	(%)	ADALIMUMAB (N=21) n	(%)	TOTAL (N=49) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	10	(35.7)	6	(28.6)	16	(32.7)
NO	18	(64.3)	15	(71.4)	33	(67.3)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	6	(21.4)	2	(9.5)	8	(16.3)
NO	22	(78.6)	19	(90.5)	41	(83.7)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	11	(39.3)	3	(14.3)	14	(28.6)
NO	17	(60.7)	18	(85.7)	35	(71.4)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	6	(21.4)	4	(19.0)	10	(20.4)
NO	22	(78.6)	17	(81.0)	39	(79.6)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	6	(21.4)	9	(42.9)	15	(30.6)
1	14	(50.0)	10	(47.6)	24	(49.0)
2	6	(21.4)	1	(4.8)	7	(14.3)
3	1	(3.6)	1	(4.8)	2	(4.1)
4	1	(3.6)	0		1	(2.0)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.33.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: OCT EVIDENCE OF MACULAR EDEMA AT BASELINE=YES)

VARIABLE	PLACEBO (N=56) n	(%)	ADALIMUMAB (N=54) n	(%)	TOTAL (N=110) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	15	(26.8)	17	(31.5)	32	(29.1)
NO	41	(73.2)	37	(68.5)	78	(70.9)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	15	(26.8)	17	(31.5)	32	(29.1)
NO	41	(73.2)	37	(68.5)	78	(70.9)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	28	(50.0)	9	(16.7)	37	(33.6)
NO	28	(50.0)	45	(83.3)	73	(66.4)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	17	(30.4)	13	(24.1)	30	(27.3)
NO	39	(69.6)	41	(75.9)	80	(72.7)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	9	(16.1)	15	(27.8)	24	(21.8)
1	29	(51.8)	23	(42.6)	52	(47.3)
2	9	(16.1)	15	(27.8)	24	(21.8)
3	8	(14.3)	1	(1.9)	9	(8.2)
4	1	(1.8)	0		1	(0.9)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.33.I.PH

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877, ONLY IN SUBJECTS WITHOUT MACULAR HOLE AND/OR RETINAL DETACHMENT)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: OCT EVIDENCE OF MACULAR EDEMA BASED ON CRT AT BASELINE=YES)

VARIABLE	PLACEBO (N=38) n	(%)	ADALIMUMAB (N=40) n	(%)	TOTAL (N=78) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	13	(34.2)	12	(30.0)	25	(32.1)
NO	25	(65.8)	28	(70.0)	53	(67.9)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	13	(34.2)	8	(20.0)	21	(26.9)
NO	25	(65.8)	32	(80.0)	57	(73.1)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	16	(42.1)	8	(20.0)	24	(30.8)
NO	22	(57.9)	32	(80.0)	54	(69.2)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	12	(31.6)	12	(30.0)	24	(30.8)
NO	26	(68.4)	28	(70.0)	54	(69.2)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	7	(18.4)	11	(27.5)	18	(23.1)
1	16	(42.1)	19	(47.5)	35	(44.9)
2	8	(21.1)	9	(22.5)	17	(21.8)
3	6	(15.8)	1	(2.5)	7	(9.0)
4	1	(2.6)	0		1	(1.3)

TABLE 14.2__1000.1.1.2.34.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: OCT EVIDENCE OF MACULAR EDEMA AT BASELINE=NO)

VARIABLE	PLACEBO (N=47) n	(%)	ADALIMUMAB (N=57) n	(%)	TOTAL (N=104) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	14	(29.8)	7	(12.3)	21	(20.2)
NO	33	(70.2)	50	(87.7)	83	(79.8)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	14	(29.8)	6	(10.5)	20	(19.2)
NO	33	(70.2)	51	(89.5)	84	(80.8)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	13	(27.7)	9	(15.8)	22	(21.2)
NO	34	(72.3)	48	(84.2)	82	(78.8)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	10	(21.3)	9	(15.8)	19	(18.3)
NO	37	(78.7)	48	(84.2)	85	(81.7)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	13	(27.7)	32	(56.1)	45	(43.3)
1	22	(46.8)	21	(36.8)	43	(41.3)
2	8	(17.0)	2	(3.5)	10	(9.6)
3	3	(6.4)	2	(3.5)	5	(4.8)
4	1	(2.1)	0		1	(1.0)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.34.I.PH

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877, ONLY IN SUBJECTS WITHOUT MACULAR HOLE AND/OR RETINAL DETACHMENT)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: OCT EVIDENCE OF MACULAR EDEMA BASED ON CRT AT BASELINE=NO)

VARIABLE	PLACEBO (N=74) n	(%)	ADALIMUMAB (N=74) n	(%)	TOTAL (N=148) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	17	(23.0)	12	(16.2)	29	(19.6)
NO	57	(77.0)	62	(83.8)	119	(80.4)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	20	(27.0)	14	(18.9)	34	(23.0)
NO	54	(73.0)	60	(81.1)	114	(77.0)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	28	(37.8)	9	(12.2)	37	(25.0)
NO	46	(62.2)	65	(87.8)	111	(75.0)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	15	(20.3)	12	(16.2)	27	(18.2)
NO	59	(79.7)	62	(83.8)	121	(81.8)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	17	(23.0)	39	(52.7)	56	(37.8)
1	41	(55.4)	25	(33.8)	66	(44.6)
2	10	(13.5)	8	(10.8)	18	(12.2)
3	5	(6.8)	2	(2.7)	7	(4.7)
4	1	(1.4)	0		1	(0.7)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.35.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: IMM USAGE AT BASELINE=YES)

VARIABLE	PLACEBO (N=35) n	(%)	ADALIMUMAB (N=35) n	(%)	TOTAL (N=70) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	9	(25.7)	8	(22.9)	17	(24.3)
NO	26	(74.3)	27	(77.1)	53	(75.7)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	14	(40.0)	7	(20.0)	21	(30.0)
NO	21	(60.0)	28	(80.0)	49	(70.0)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	11	(31.4)	4	(11.4)	15	(21.4)
NO	24	(68.6)	31	(88.6)	55	(78.6)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	11	(31.4)	5	(14.3)	16	(22.9)
NO	24	(68.6)	30	(85.7)	54	(77.1)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	9	(25.7)	16	(45.7)	25	(35.7)
1	13	(37.1)	15	(42.9)	28	(40.0)
2	8	(22.9)	3	(8.6)	11	(15.7)
3	4	(11.4)	1	(2.9)	5	(7.1)
4	1	(2.9)	0		1	(1.4)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.36.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: IMM USAGE AT BASELINE=NO)

VARIABLE	PLACEBO (N=80) n	(%)	ADALIMUMAB (N=83) n	(%)	TOTAL (N=163) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	22	(27.5)	16	(19.3)	38	(23.3)
NO	58	(72.5)	67	(80.7)	125	(76.7)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	20	(25.0)	17	(20.5)	37	(22.7)
NO	60	(75.0)	66	(79.5)	126	(77.3)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	34	(42.5)	15	(18.1)	49	(30.1)
NO	46	(57.5)	68	(81.9)	114	(69.9)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	18	(22.5)	19	(22.9)	37	(22.7)
NO	62	(77.5)	64	(77.1)	126	(77.3)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	16	(20.0)	34	(41.0)	50	(30.7)
1	44	(55.0)	33	(39.8)	77	(47.2)
2	11	(13.8)	14	(16.9)	25	(15.3)
3	8	(10.0)	2	(2.4)	10	(6.1)
4	1	(1.3)	0		1	(0.6)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.37.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TOPICAL STEROIDS AT BASELINE=YES)

VARIABLE	PLACEBO (N=43) n	(%)	ADALIMUMAB (N=38) n	(%)	TOTAL (N=81) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	12	(27.9)	11	(28.9)	23	(28.4)
NO	31	(72.1)	27	(71.1)	58	(71.6)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	19	(44.2)	12	(31.6)	31	(38.3)
NO	24	(55.8)	26	(68.4)	50	(61.7)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	18	(41.9)	9	(23.7)	27	(33.3)
NO	25	(58.1)	29	(76.3)	54	(66.7)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	11	(25.6)	10	(26.3)	21	(25.9)
NO	32	(74.4)	28	(73.7)	60	(74.1)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	7	(16.3)	6	(15.8)	13	(16.0)
1	19	(44.2)	23	(60.5)	42	(51.9)
2	10	(23.3)	8	(21.1)	18	(22.2)
3	7	(16.3)	1	(2.6)	8	(9.9)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.38.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TOPICAL STEROIDS AT BASELINE=NO)

VARIABLE	PLACEBO (N=72) n	(%)	ADALIMUMAB (N=80) n	(%)	TOTAL (N=152) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	19	(26.4)	13	(16.3)	32	(21.1)
NO	53	(73.6)	67	(83.8)	120	(78.9)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	15	(20.8)	12	(15.0)	27	(17.8)
NO	57	(79.2)	68	(85.0)	125	(82.2)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	27	(37.5)	10	(12.5)	37	(24.3)
NO	45	(62.5)	70	(87.5)	115	(75.7)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	18	(25.0)	14	(17.5)	32	(21.1)
NO	54	(75.0)	66	(82.5)	120	(78.9)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	18	(25.0)	44	(55.0)	62	(40.8)
1	38	(52.8)	25	(31.3)	63	(41.4)
2	9	(12.5)	9	(11.3)	18	(11.8)
3	5	(6.9)	2	(2.5)	7	(4.6)
4	2	(2.8)	0		2	(1.3)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.39.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: PROTOCOL DEVIATION 'WRONG TREATMENT/INCORRECT DOSE REGARDING PREDNISONE'=YES)

VARIABLE	PLACEBO (N=5) n	(%)	ADALIMUMAB (N=3) n	(%)	TOTAL (N=8) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	3	(60.0)	0		3	(37.5)
NO	2	(40.0)	3	(100)	5	(62.5)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	3	(60.0)	2	(66.7)	5	(62.5)
NO	2	(40.0)	1	(33.3)	3	(37.5)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	1	(20.0)	0		1	(12.5)
NO	4	(80.0)	3	(100)	7	(87.5)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	3	(60.0)	0		3	(37.5)
NO	2	(40.0)	3	(100)	5	(62.5)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	0		1	(33.3)	1	(12.5)
1	1	(20.0)	2	(66.7)	3	(37.5)
2	3	(60.0)	0		3	(37.5)
3	1	(20.0)	0		1	(12.5)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.40.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: PROTOCOL DEVIATION 'WRONG TREATMENT/INCORRECT DOSE REGARDING PREDNISONE'=NO)

VARIABLE	PLACEBO (N=110) n	(%)	ADALIMUMAB (N=115) n	(%)	TOTAL (N=225) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	28	(25.5)	24	(20.9)	52	(23.1)
NO	82	(74.5)	91	(79.1)	173	(76.9)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	31	(28.2)	22	(19.1)	53	(23.6)
NO	79	(71.8)	93	(80.9)	172	(76.4)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	44	(40.0)	19	(16.5)	63	(28.0)
NO	66	(60.0)	96	(83.5)	162	(72.0)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	26	(23.6)	24	(20.9)	50	(22.2)
NO	84	(76.4)	91	(79.1)	175	(77.8)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	25	(22.7)	49	(42.6)	74	(32.9)
1	56	(50.9)	46	(40.0)	102	(45.3)
2	16	(14.5)	17	(14.8)	33	(14.7)
3	11	(10.0)	3	(2.6)	14	(6.2)
4	2	(1.8)	0		2	(0.9)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.41.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: GEOGRAPHIC REGION=NORTH AMERICA)

VARIABLE	PLACEBO (N=50) n	(%)	ADALIMUMAB (N=41) n	(%)	TOTAL (N=91) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	8	(16.0)	5	(12.2)	13	(14.3)
NO	42	(84.0)	36	(87.8)	78	(85.7)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	22	(44.0)	15	(36.6)	37	(40.7)
NO	28	(56.0)	26	(63.4)	54	(59.3)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	19	(38.0)	7	(17.1)	26	(28.6)
NO	31	(62.0)	34	(82.9)	65	(71.4)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	11	(22.0)	9	(22.0)	20	(22.0)
NO	39	(78.0)	32	(78.0)	71	(78.0)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	9	(18.0)	15	(36.6)	24	(26.4)
1	28	(56.0)	17	(41.5)	45	(49.5)
2	7	(14.0)	8	(19.5)	15	(16.5)
3	6	(12.0)	1	(2.4)	7	(7.7)
4	0		0		0	

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.2.42.I

REASON FOR TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: GEOGRAPHIC REGION=WESTERN AND EASTERN EUROPE)

VARIABLE	PLACEBO (N=44) n	(%)	ADALIMUMAB (N=52) n	(%)	TOTAL (N=96) n	(%)
CHORIORETINAL/RETINAL VASCULAR LESIONS						
YES	17	(38.6)	11	(21.2)	28	(29.2)
NO	27	(61.4)	41	(78.8)	68	(70.8)
MISSING	0		0		0	
ANTERIOR CHAMBER CELL GRADE						
YES	7	(15.9)	5	(9.6)	12	(12.5)
NO	37	(84.1)	47	(90.4)	84	(87.5)
MISSING	0		0		0	
VITREOUS HAZE GRADE						
YES	15	(34.1)	7	(13.5)	22	(22.9)
NO	29	(65.9)	45	(86.5)	74	(77.1)
MISSING	0		0		0	
VISUAL ACUITY						
YES	10	(22.7)	11	(21.2)	21	(21.9)
NO	34	(77.3)	41	(78.8)	75	(78.1)
MISSING	0		0		0	
NUMBER OF REASONS MET						
0	11	(25.0)	26	(50.0)	37	(38.5)
1	21	(47.7)	20	(38.5)	41	(42.7)
2	9	(20.5)	4	(7.7)	13	(13.5)
3	2	(4.5)	2	(3.8)	4	(4.2)
4	1	(2.3)	0		1	(1.0)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.1.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: GENDER=MALE)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	45	25	2	18	56.82	(42.93, 71.56)
	ADALIMUMAB	53	13	7	33	27.41	(16.93, 42.51)
	TOTAL	98	38	9	51	41.56	(32.24, 52.36)
MONTH 6							
	PLACEBO	45	32	3	10	74.16	(60.37, 86.18)
	ADALIMUMAB	53	21	11	21	45.56	(32.48, 61.00)
	TOTAL	98	53	14	31	59.30	(49.25, 69.61)
MONTH 9							
	PLACEBO	45	35	3	7	81.92	(68.84, 91.86)
	ADALIMUMAB	53	24	13	16	53.34	(39.48, 68.56)
	TOTAL	98	59	16	23	67.17	(57.10, 76.92)
MONTH 12							
	PLACEBO	45	35	3	7	81.92	(68.84, 91.86)
	ADALIMUMAB	53	27	16	10	62.98	(48.09, 77.83)
	TOTAL	98	62	19	17	71.74	(61.63, 81.13)
MONTH 18							
	PLACEBO	45	36	4	5	84.93	(72.07, 93.96)
	ADALIMUMAB	53	27	22	4	62.98	(48.09, 77.83)
	TOTAL	98	63	26	9	74.57	(63.84, 84.16)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.2.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: GENDER=FEMALE)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	70	29	5	36	44.24	(33.21, 57.06)
	ADALIMUMAB	65	17	7	41	28.51	(18.77, 41.82)
	TOTAL	135	46	12	77	36.79	(29.00, 45.91)
MONTH 6							
	PLACEBO	70	50	10	10	80.25	(69.04, 89.39)
	ADALIMUMAB	65	35	9	21	60.65	(48.26, 73.29)
	TOTAL	135	85	19	31	70.69	(62.23, 78.72)
MONTH 9							
	PLACEBO	70	53	11	6	86.45	(75.87, 93.98)
	ADALIMUMAB	65	40	11	14	70.62	(58.25, 82.04)
	TOTAL	135	93	22	20	78.71	(70.62, 85.83)
MONTH 12							
	PLACEBO	70	54	14	2	89.16	(78.63, 95.92)
	ADALIMUMAB	65	41	14	10	72.72	(60.41, 83.81)
	TOTAL	135	95	28	12	81.02	(73.03, 87.85)
MONTH 18							
	PLACEBO	70	54	16	0	89.16	(78.63, 95.92)
	ADALIMUMAB	65	41	16	8	72.72	(60.41, 83.81)
	TOTAL	135	95	32	8	81.02	(73.03, 87.85)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.3.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: AGE < 30 YEARS)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	23	13	1	9	59.09	(39.93, 79.15)
	ADALIMUMAB	23	5	3	15	25.00	(11.25, 50.01)
	TOTAL	46	18	4	24	42.86	(29.56, 59.08)
MONTH 6							
	PLACEBO	23	17	2	4	79.55	(60.37, 93.42)
	ADALIMUMAB	23	10	3	10	50.00	(30.81, 72.87)
	TOTAL	46	27	5	14	65.08	(50.70, 79.09)
MONTH 9							
	PLACEBO	23	18	3	2	86.36	(66.93, 97.23)
	ADALIMUMAB	23	12	5	6	61.90	(41.07, 82.81)
	TOTAL	46	30	8	8	73.95	(59.46, 86.52)
MONTH 12							
	PLACEBO	23	18	4	1	86.36	(66.93, 97.23)
	ADALIMUMAB	23	14	5	4	74.60	(53.17, 91.59)
	TOTAL	46	32	9	5	80.46	(66.18, 91.45)
MONTH 18							
	PLACEBO	23	18	4	1	86.36	(66.93, 97.23)
	ADALIMUMAB	23	14	8	1	74.60	(53.17, 91.59)
	TOTAL	46	32	12	2	80.46	(66.18, 91.45)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.4.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: AGE >= 30 TO < 50 YEARS)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	50	24	2	24	49.14	(36.20, 63.83)
	ADALIMUMAB	60	16	6	38	28.72	(18.67, 42.56)
	TOTAL	110	40	8	62	38.19	(29.64, 48.23)
MONTH 6							
	PLACEBO	50	36	7	7	78.32	(64.58, 89.47)
	ADALIMUMAB	60	29	10	21	54.26	(41.46, 68.10)
	TOTAL	110	65	17	28	65.06	(55.48, 74.50)
MONTH 9							
	PLACEBO	50	38	7	5	84.51	(71.19, 93.89)
	ADALIMUMAB	60	31	11	18	58.62	(45.61, 72.16)
	TOTAL	110	69	18	23	70.05	(60.51, 79.09)
MONTH 12							
	PLACEBO	50	38	9	3	84.51	(71.19, 93.89)
	ADALIMUMAB	60	32	16	12	61.38	(48.09, 74.85)
	TOTAL	110	70	25	15	71.72	(62.08, 80.69)
MONTH 18							
	PLACEBO	50	38	10	2	84.51	(71.19, 93.89)
	ADALIMUMAB	60	32	20	8	61.38	(48.09, 74.85)
	TOTAL	110	70	30	10	71.72	(62.08, 80.69)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.5.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: AGE >= 50 YEARS)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	42	17	4	21	44.08	(30.13, 61.04)
	ADALIMUMAB	35	9	5	21	28.91	(16.18, 48.29)
	TOTAL	77	26	9	42	37.35	(27.16, 49.85)
MONTH 6							
	PLACEBO	42	29	4	9	76.04	(61.70, 88.07)
	ADALIMUMAB	35	17	7	11	56.84	(40.05, 74.83)
	TOTAL	77	46	11	20	67.63	(56.36, 78.44)
MONTH 9							
	PLACEBO	42	32	4	6	84.02	(70.78, 93.50)
	ADALIMUMAB	35	21	8	6	72.53	(55.31, 87.42)
	TOTAL	77	53	12	12	78.96	(68.36, 87.90)
MONTH 12							
	PLACEBO	42	33	4	5	86.69	(73.97, 95.12)
	ADALIMUMAB	35	22	9	4	78.03	(60.25, 91.70)
	TOTAL	77	55	13	9	82.79	(72.41, 90.96)
MONTH 18							
	PLACEBO	42	34	6	2	91.12	(77.94, 97.94)
	ADALIMUMAB	35	22	10	3	78.03	(60.25, 91.70)
	TOTAL	77	56	16	5	85.66	(74.98, 93.42)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.6.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=WHITE)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	86	37	6	43	45.76	(35.65, 57.21)
	ADALIMUMAB	88	19	14	55	24.58	(16.43, 35.82)
	TOTAL	174	56	20	98	35.45	(28.54, 43.47)
MONTH 6							
	PLACEBO	86	59	10	17	75.53	(65.35, 84.58)
	ADALIMUMAB	88	34	20	34	45.69	(35.11, 57.76)
	TOTAL	174	93	30	51	60.98	(53.22, 68.84)
MONTH 9							
	PLACEBO	86	65	10	11	84.17	(74.87, 91.45)
	ADALIMUMAB	88	39	23	26	53.92	(42.73, 65.94)
	TOTAL	174	104	33	37	69.59	(61.90, 76.97)
MONTH 12							
	PLACEBO	86	66	12	8	85.75	(76.63, 92.66)
	ADALIMUMAB	88	42	29	17	59.59	(47.99, 71.52)
	TOTAL	174	108	41	25	73.17	(65.51, 80.33)
MONTH 18							
	PLACEBO	86	67	15	4	88.60	(78.97, 95.14)
	ADALIMUMAB	88	42	36	10	59.59	(47.99, 71.52)
	TOTAL	174	109	51	14	74.96	(66.94, 82.30)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.7.1.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: RACE=NON-WHITE)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	29	17	1	11	59.70	(42.52, 77.49)
	ADALIMUMAB	30	11	0	19	36.67	(22.25, 56.35)
	TOTAL	59	28	1	30	47.78	(35.94, 61.24)
MONTH 6							
	PLACEBO	29	23	3	3	83.51	(66.47, 94.89)
	ADALIMUMAB	30	22	0	8	73.33	(56.99, 87.39)
	TOTAL	59	45	3	11	78.50	(66.93, 88.18)
MONTH 9							
	PLACEBO	29	23	4	2	83.51	(66.47, 94.89)
	ADALIMUMAB	30	25	1	4	84.00	(68.63, 94.48)
	TOTAL	59	48	5	6	85.11	(74.00, 93.23)
MONTH 12							
	PLACEBO	29	23	5	1	83.51	(66.47, 94.89)
	ADALIMUMAB	30	26	1	3	88.00	(73.16, 96.72)
	TOTAL	59	49	6	4	87.59	(76.69, 94.97)
MONTH 18							
	PLACEBO	29	23	5	1	83.51	(66.47, 94.89)
	ADALIMUMAB	30	26	2	2	88.00	(73.16, 96.72)
	TOTAL	59	49	7	3	87.59	(76.69, 94.97)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.7.2.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: BLACK)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)
MONTH 3						
	PLACEBO	12	6	1	5	52.38
	ADALIMUMAB	11	2	0	9	18.18
	TOTAL	23	8	1	14	35.55
MONTH 6						
	PLACEBO	12	9	1	2	80.95
	ADALIMUMAB	11	7	0	4	63.64
	TOTAL	23	16	1	6	72.38
MONTH 9						
	PLACEBO	12	9	2	1	80.95
	ADALIMUMAB	11	10	0	1	90.91
	TOTAL	23	19	2	2	88.49
MONTH 12						
	PLACEBO	12	9	3	0	80.95
	ADALIMUMAB	11	10	0	1	90.91
	TOTAL	23	19	3	1	88.49
MONTH 18						
	PLACEBO	12	9	3	0	80.95
	ADALIMUMAB	11	10	0	1	90.91
	TOTAL	23	19	3	1	88.49

NOTE: CONFIDENCE INTERVAL IS OMITTED DUE TO SMALL N.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.7.3.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: ASIAN)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)
MONTH 3						
	PLACEBO	10	7	0	3	70.00
	ADALIMUMAB	12	6	0	6	50.00
	TOTAL	22	13	0	9	59.09
MONTH 6						
	PLACEBO	10	8	1	1	80.00
	ADALIMUMAB	12	10	0	2	83.33
	TOTAL	22	18	1	3	84.09
MONTH 9						
	PLACEBO	10	8	1	1	80.00
	ADALIMUMAB	12	10	1	1	83.33
	TOTAL	22	18	2	2	84.09
MONTH 12						
	PLACEBO	10	8	1	1	80.00
	ADALIMUMAB	12	11	1	0	100.00
	TOTAL	22	19	2	1	92.05
MONTH 18						
	PLACEBO	10	8	1	1	80.00
	ADALIMUMAB	12	11	1	0	100.00
	TOTAL	22	19	2	1	92.05

NOTE: CONFIDENCE INTERVAL IS OMITTED DUE TO SMALL N.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.7.4.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: AMERICAN INDIAN/ALASKA NATIVE)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)
MONTH 3						
	PLACEBO	1	1	0	0	100
	ADALIMUMAB	0				
	TOTAL	1	1	0	0	100
MONTH 6						
	PLACEBO	1	1	0	0	100
	ADALIMUMAB	0				
	TOTAL	1	1	0	0	100
MONTH 9						
	PLACEBO	1	1	0	0	100
	ADALIMUMAB	0				
	TOTAL	1	1	0	0	100
MONTH 12						
	PLACEBO	1	1	0	0	100
	ADALIMUMAB	0				
	TOTAL	1	1	0	0	100
MONTH 18						
	PLACEBO	1	1	0	0	100
	TOTAL	1	1	0	0	100

NOTE: CONFIDENCE INTERVAL IS OMITTED DUE TO SMALL N.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.7.5.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)

** NO DATA IN THIS SEGMENT OR PART OF THIS TABLE. **

NOTE: CONFIDENCE INTERVAL IS OMITTED DUE TO SMALL N.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.7.6.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: OTHER)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)
MONTH 3						
	PLACEBO	5	2	0	3	40.00
	ADALIMUMAB	6	3	0	3	50.00
	TOTAL	11	5	0	6	45.45
MONTH 6						
	PLACEBO	5	4	1	0	80.00
	ADALIMUMAB	6	4	0	2	66.67
	TOTAL	11	8	1	2	72.73
MONTH 9						
	PLACEBO	5	4	1	0	80.00
	ADALIMUMAB	6	4	0	2	66.67
	TOTAL	11	8	1	2	72.73
MONTH 12						
	PLACEBO	5	4	1	0	80.00
	ADALIMUMAB	6	4	0	2	66.67
	TOTAL	11	8	1	2	72.73
MONTH 18						
	PLACEBO	5	4	1	0	80.00
	ADALIMUMAB	6	4	1	1	66.67
	TOTAL	11	8	2	1	72.73

NOTE: CONFIDENCE INTERVAL IS OMITTED DUE TO SMALL N.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.7.7.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: MULTI RACE)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)
MONTH 3						
	PLACEBO	1	1	0	0	100
	ADALIMUMAB	1	0	0	1	0
	TOTAL	2	1	0	1	50
MONTH 6						
	PLACEBO	1	1	0	0	100
	ADALIMUMAB	1	1	0	0	100
	TOTAL	2	2	0	0	100
MONTH 9						
	PLACEBO	1	1	0	0	100
	ADALIMUMAB	1	1	0	0	100
	TOTAL	2	2	0	0	100
MONTH 12						
	PLACEBO	1	1	0	0	100
	ADALIMUMAB	1	1	0	0	100
	TOTAL	2	2	0	0	100
MONTH 18						
	PLACEBO	1	1	0	0	100
	ADALIMUMAB	1	1	0	0	100
	TOTAL	2	2	0	0	100

NOTE: CONFIDENCE INTERVAL IS OMITTED DUE TO SMALL N.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.8.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF UVEITIS < 1 YEAR)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	36	17	1	18	48.57	(33.62, 66.01)
	ADALIMUMAB	47	13	5	29	30.95	(19.30, 47.26)
	TOTAL	83	30	6	47	38.96	(29.10, 50.77)
MONTH 6							
	PLACEBO	36	22	3	11	63.33	(47.64, 78.90)
	ADALIMUMAB	47	24	8	15	58.24	(43.79, 73.38)
	TOTAL	83	46	11	26	60.65	(49.82, 71.69)
MONTH 9							
	PLACEBO	36	26	3	7	76.67	(61.16, 89.35)
	ADALIMUMAB	47	26	11	10	64.21	(49.42, 78.74)
	TOTAL	83	52	14	17	70.18	(59.31, 80.37)
MONTH 12							
	PLACEBO	36	27	4	5	80.56	(65.14, 92.15)
	ADALIMUMAB	47	27	15	5	67.79	(52.69, 81.99)
	TOTAL	83	54	19	10	74.19	(63.19, 84.06)
MONTH 18							
	PLACEBO	36	27	5	4	80.56	(65.14, 92.15)
	ADALIMUMAB	47	27	18	2	67.79	(52.69, 81.99)
	TOTAL	83	54	23	6	74.19	(63.19, 84.06)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.9.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DURATION OF UVEITIS >= 1 YEAR)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	79	37	6	36	49.64	(38.95, 61.46)
	ADALIMUMAB	71	17	9	45	25.94	(16.97, 38.40)
	TOTAL	150	54	15	81	38.66	(31.13, 47.29)
MONTH 6							
	PLACEBO	79	60	10	9	84.82	(75.00, 92.30)
	ADALIMUMAB	71	32	12	27	51.02	(39.28, 63.98)
	TOTAL	150	92	22	36	68.71	(60.61, 76.52)
MONTH 9							
	PLACEBO	79	62	11	6	88.19	(78.91, 94.67)
	ADALIMUMAB	71	38	13	20	61.99	(49.84, 74.23)
	TOTAL	150	100	24	26	75.76	(67.92, 82.90)
MONTH 12							
	PLACEBO	79	62	13	4	88.19	(78.91, 94.67)
	ADALIMUMAB	71	41	15	15	67.80	(55.62, 79.42)
	TOTAL	150	103	28	19	78.69	(70.97, 85.51)
MONTH 18							
	PLACEBO	79	63	15	1	94.10	(80.61, 99.24)
	ADALIMUMAB	71	41	20	10	67.80	(55.62, 79.42)
	TOTAL	150	104	35	11	80.46	(72.48, 87.34)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.10.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TYPE OF UVEITIS=INTERMEDIATE)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	23	13	0	10	56.52	(37.88, 76.71)
	ADALIMUMAB	25	9	4	12	40.81	(23.60, 64.00)
	TOTAL	48	22	4	22	48.96	(35.49, 64.38)
MONTH 6							
	PLACEBO	23	17	0	6	73.91	(55.31, 89.38)
	ADALIMUMAB	25	14	5	6	67.72	(47.28, 86.42)
	TOTAL	48	31	5	12	70.77	(56.85, 83.47)
MONTH 9							
	PLACEBO	23	19	1	3	84.35	(66.24, 95.79)
	ADALIMUMAB	25	15	6	4	73.10	(52.75, 89.97)
	TOTAL	48	34	7	7	78.90	(65.29, 89.85)
MONTH 12							
	PLACEBO	23	19	3	1	84.35	(66.24, 95.79)
	ADALIMUMAB	25	16	6	3	79.82	(59.19, 94.26)
	TOTAL	48	35	9	4	82.42	(68.75, 92.56)
MONTH 18							
	PLACEBO	23	19	3	1	84.35	(66.24, 95.79)
	ADALIMUMAB	25	16	7	2	79.82	(59.19, 94.26)
	TOTAL	48	35	10	3	82.42	(68.75, 92.56)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.11.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TYPE OF UVEITIS=POSTERIOR)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	37	12	4	21	36.36	(22.54, 55.05)
	ADALIMUMAB	38	5	3	30	13.84	(6.00, 30.13)
	TOTAL	75	17	7	51	24.48	(15.99, 36.40)
MONTH 6							
	PLACEBO	37	21	6	10	65.35	(48.97, 81.16)
	ADALIMUMAB	38	10	7	21	28.68	(16.53, 46.87)
	TOTAL	75	31	13	31	46.09	(34.99, 58.78)
MONTH 9							
	PLACEBO	37	22	6	9	68.81	(52.44, 83.91)
	ADALIMUMAB	38	13	10	15	39.38	(24.85, 58.39)
	TOTAL	75	35	16	24	53.28	(41.62, 65.90)
MONTH 12							
	PLACEBO	37	23	7	7	72.28	(56.00, 86.53)
	ADALIMUMAB	38	14	16	8	44.89	(28.71, 64.98)
	TOTAL	75	37	23	15	57.88	(45.71, 70.59)
MONTH 18							
	PLACEBO	37	24	10	3	79.21	(60.97, 92.74)
	ADALIMUMAB	38	14	20	4	44.89	(28.71, 64.98)
	TOTAL	75	38	30	7	63.14	(48.80, 77.42)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.12.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: TYPE OF UVEITIS=PANUVEITIS)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	55	29	3	23	54.27	(41.60, 67.97)
	ADALIMUMAB	55	16	7	32	32.98	(21.66, 48.09)
	TOTAL	110	45	10	55	44.07	(35.07, 54.25)
MONTH 6							
	PLACEBO	55	44	7	4	88.72	(76.86, 96.13)
	ADALIMUMAB	55	32	8	15	66.49	(53.19, 79.29)
	TOTAL	110	76	15	19	77.20	(68.26, 85.11)
MONTH 9							
	PLACEBO	55	47	7	1	97.18	(87.64, 99.77)
	ADALIMUMAB	55	36	8	11	75.42	(62.51, 86.56)
	TOTAL	110	83	15	12	85.60	(77.49, 91.94)
MONTH 12							
	PLACEBO	55	47	7	1	97.18	(87.64, 99.77)
	ADALIMUMAB	55	38	8	9	79.89	(67.42, 89.92)
	TOTAL	110	85	15	10	88.00	(80.25, 93.74)
MONTH 18							
	PLACEBO	55	47	7	1	97.18	(87.64, 99.77)
	ADALIMUMAB	55	38	11	6	79.89	(67.42, 89.92)
	TOTAL	110	85	18	7	88.00	(80.25, 93.74)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.13.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=IDIOPATHIC/OTHER)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	62	33	3	26	55.17	(43.16, 68.01)
	ADALIMUMAB	48	14	7	27	33.01	(21.03, 49.33)
	TOTAL	110	47	10	53	46.15	(37.03, 56.32)
MONTH 6							
	PLACEBO	62	49	4	9	83.71	(73.02, 91.90)
	ADALIMUMAB	48	26	9	13	63.88	(49.25, 78.31)
	TOTAL	110	75	13	22	75.58	(66.68, 83.61)
MONTH 9							
	PLACEBO	62	53	5	4	91.55	(82.17, 97.10)
	ADALIMUMAB	48	27	11	10	66.66	(52.01, 80.66)
	TOTAL	110	80	16	14	81.33	(72.85, 88.47)
MONTH 12							
	PLACEBO	62	53	7	2	91.55	(82.17, 97.10)
	ADALIMUMAB	48	29	13	6	74.28	(58.91, 87.42)
	TOTAL	110	82	20	8	84.49	(76.01, 91.22)
MONTH 18							
	PLACEBO	62	54	7	1	95.78	(84.75, 99.51)
	ADALIMUMAB	48	29	16	3	74.28	(58.91, 87.42)
	TOTAL	110	83	23	4	87.59	(78.11, 94.31)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.14.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=BIRDSHOT CHOROIDOPATHY)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	20	4	2	14	22.22	(8.98, 48.90)
	ADALIMUMAB	24	4	2	18	17.83	(7.08, 40.83)
	TOTAL	44	8	4	32	19.78	(10.42, 35.70)
MONTH 6							
	PLACEBO	20	10	2	8	55.56	(34.88, 78.42)
	ADALIMUMAB	24	7	5	12	31.83	(16.58, 55.50)
	TOTAL	44	17	7	20	42.55	(28.97, 59.28)
MONTH 9							
	PLACEBO	20	12	2	6	66.67	(45.46, 86.35)
	ADALIMUMAB	24	9	7	8	44.22	(25.50, 68.58)
	TOTAL	44	21	9	14	54.65	(39.66, 71.00)
MONTH 12							
	PLACEBO	20	13	2	5	72.22	(51.13, 89.89)
	ADALIMUMAB	24	9	8	7	44.22	(25.50, 68.58)
	TOTAL	44	22	10	12	57.89	(42.62, 73.99)
MONTH 18							
	PLACEBO	20	13	5	2	72.22	(51.13, 89.89)
	ADALIMUMAB	24	9	10	5	44.22	(25.50, 68.58)
	TOTAL	44	22	15	7	57.89	(42.62, 73.99)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.15.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=MULTIFOCAL CHOROIDITIS AND PANUVEITIS)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)
MONTH 3						
	PLACEBO	3	2	0	1	66.67
	ADALIMUMAB	8	2	1	5	28.57
	TOTAL	11	4	1	6	40.00
MONTH 6						
	PLACEBO	3	2	1	0	66.67
	ADALIMUMAB	8	4	1	3	57.14
	TOTAL	11	6	2	3	60.00
MONTH 9						
	PLACEBO	3	2	1	0	66.67
	ADALIMUMAB	8	5	1	2	71.43
	TOTAL	11	7	2	2	73.33
MONTH 12						
	PLACEBO	3	2	1	0	66.67
	ADALIMUMAB	8	5	2	1	71.43
	TOTAL	11	7	3	1	73.33
MONTH 18						
	PLACEBO	3	2	1	0	66.67
	ADALIMUMAB	8	5	3	0	71.43
	TOTAL	11	7	4	0	73.33

NOTE: CONFIDENCE INTERVAL IS OMITTED DUE TO SMALL N.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.16.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=VOGT KOYANAGI HARADA)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)
MONTH 3						
	PLACEBO	14	8	0	6	57.14
	ADALIMUMAB	12	5	1	6	45.45
	TOTAL	26	13	1	12	52.00
MONTH 6						
	PLACEBO	14	11	2	1	85.71
	ADALIMUMAB	12	8	1	3	72.73
	TOTAL	26	19	3	4	78.06
MONTH 9						
	PLACEBO	14	11	2	1	85.71
	ADALIMUMAB	12	9	1	2	81.82
	TOTAL	26	20	3	3	83.54
MONTH 12						
	PLACEBO	14	11	3	0	85.71
	ADALIMUMAB	12	10	1	1	90.91
	TOTAL	26	21	4	1	89.03
MONTH 18						
	PLACEBO	14	11	3	0	85.71
	ADALIMUMAB	12	10	1	1	90.91
	TOTAL	26	21	4	1	89.03

NOTE: CONFIDENCE INTERVAL IS OMITTED DUE TO SMALL N.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.17.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=SARCOID)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)
MONTH 3						
	PLACEBO	12	5	2	5	46.97
	ADALIMUMAB	12	2	1	9	16.67
	TOTAL	24	7	3	14	30.71
MONTH 6						
	PLACEBO	12	8	4	0	100.00
	ADALIMUMAB	12	7	1	4	62.96
	TOTAL	24	15	5	4	74.01
MONTH 9						
	PLACEBO	12	8	4	0	100.00
	ADALIMUMAB	12	8	1	3	72.22
	TOTAL	24	16	5	3	80.51
MONTH 12						
	PLACEBO	12	8	4	0	100.00
	ADALIMUMAB	12	9	1	2	81.48
	TOTAL	24	17	5	2	87.01
MONTH 18						
	PLACEBO	12	8	4	0	100.00
	ADALIMUMAB	12	9	1	2	81.48
	TOTAL	24	17	5	2	87.01

NOTE: CONFIDENCE INTERVAL IS OMITTED DUE TO SMALL N.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.18.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=BEHCET'S)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)
MONTH 3						
	PLACEBO	4	2	0	2	50.00
	ADALIMUMAB	14	3	2	9	23.85
	TOTAL	18	5	2	11	29.90
MONTH 6						
	PLACEBO	4	2	0	2	50.00
	ADALIMUMAB	14	4	3	7	32.31
	TOTAL	18	6	3	9	36.27
MONTH 9						
	PLACEBO	4	2	0	2	50.00
	ADALIMUMAB	14	6	3	5	51.65
	TOTAL	18	8	3	7	50.44
MONTH 12						
	PLACEBO	4	2	0	2	50.00
	ADALIMUMAB	14	6	5	3	51.65
	TOTAL	18	8	5	5	50.44
MONTH 18						
	PLACEBO	4	2	0	2	50.00
	ADALIMUMAB	14	6	7	1	51.65
	TOTAL	18	8	7	3	50.44

NOTE: CONFIDENCE INTERVAL IS OMITTED DUE TO SMALL N.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.19.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: NUMBER OF UVEITIS FLARES IN THE PAST 12 MONTHS=1)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	20	6	2	12	33.33	(16.57, 59.65)
	ADALIMUMAB	20	4	1	15	20.59	(8.26, 46.03)
	TOTAL	40	10	3	27	26.58	(15.27, 43.79)
MONTH 6							
	PLACEBO	20	10	4	6	58.10	(36.39, 81.22)
	ADALIMUMAB	20	8	2	10	42.99	(24.17, 68.05)
	TOTAL	40	18	6	16	50.16	(35.07, 67.47)
MONTH 9							
	PLACEBO	20	13	4	3	79.05	(56.57, 94.65)
	ADALIMUMAB	20	11	3	6	60.09	(39.03, 81.83)
	TOTAL	40	24	7	9	68.85	(53.07, 83.44)
MONTH 12							
	PLACEBO	20	13	6	1	79.05	(56.57, 94.65)
	ADALIMUMAB	20	11	4	5	60.09	(39.03, 81.83)
	TOTAL	40	24	10	6	68.85	(53.07, 83.44)
MONTH 18							
	PLACEBO	20	13	6	1	79.05	(56.57, 94.65)
	ADALIMUMAB	20	11	5	4	60.09	(39.03, 81.83)
	TOTAL	40	24	11	5	68.85	(53.07, 83.44)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.2__1000.1.1.3.20.I

TREATMENT FAILURE RATES WITH 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALL (CI)
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN (STUDY M10-877)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: NUMBER OF UVEITIS FLARES IN THE PAST 12 MONTHS=2)

TIME	TREATMENT	N	FAILED	CENSORED	AT RISK	TF RATE (%)	95% CI
MONTH 3							
	PLACEBO	50	26	4	20	54.76	(41.35, 69.25)
	ADALIMUMAB	59	17	7	35	31.89	(21.16, 46.21)
	TOTAL	109	43	11	55	42.62	(33.64, 52.88)
MONTH 6							
	PLACEBO	50	37	7	6	82.73	(69.50, 92.55)
	ADALIMUMAB	59	28	10	21	53.88	(41.02, 67.85)
	TOTAL	109	65	17	27	66.79	(57.20, 76.11)
MONTH 9							
	PLACEBO	50	38	8	4	85.61	(72.74, 94.45)
	ADALIMUMAB	59	31	12	16	60.47	(47.31, 73.93)
	TOTAL	109	69	20	20	71.76	(62.26, 80.62)
MONTH 12							
	PLACEBO	50	38	8	4	85.61	(72.74, 94.45)
	ADALIMUMAB	59	35	16	8	71.18	(57.51, 83.61)
	TOTAL	109	73	24	12	77.76	(68.28, 86.03)
MONTH 18							
	PLACEBO	50	38	9	3	85.61	(72.74, 94.45)
	ADALIMUMAB	59	35	20	4	71.18	(57.51, 83.61)
	TOTAL	109	73	29	7	77.76	(68.28, 86.03)

Program Source Code: [redacted]