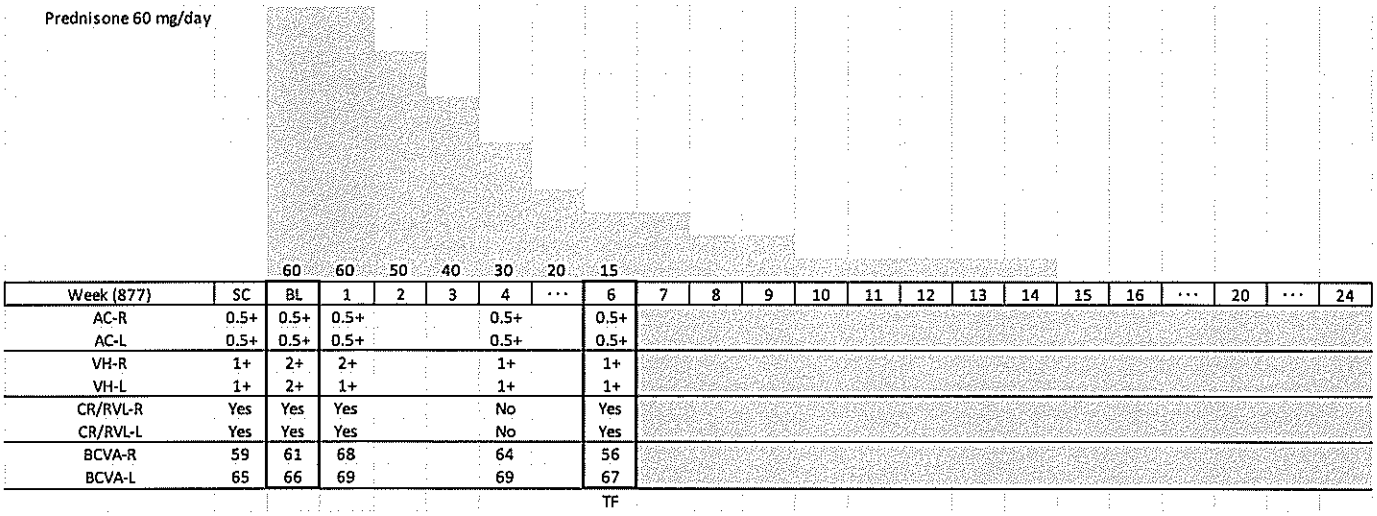
被験者識別コード	1400705（性別，年齢，体重；男性，41 歳，70kg）
再燃の有無（はい又はいいえ）	アダリムマブ
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	汎ぶどう膜炎
再燃までの期間	特発性ぶどう膜炎
再燃時のプレドニゾン投与量	220 ヵ月（19[redacted]年～）
組入れ時に該当した基準	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日
再燃と判断した基準	両眼
最後の再燃からの経過期間	4 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
現在の再燃の継続時間	101 日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	15 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日 － 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日
再燃までの期間	43 日
再燃時のプレドニゾン投与量	15 mg/日
組入れ時に該当した基準	VH, CR/RVL
再燃と判断した基準	VH, CR/RVL



Week (877)	SC	BL	1	2	3	4	…	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24
AC-R	0.5+	0.5+	0.5+			0.5+		0.5+														
AC-L	0.5+	0.5+	0.5+			0.5+		0.5+														
VH-R	1+	2+	2+			1+		1+														
VH-L	1+	2+	1+			1+		1+														
CR/RVL-R	Yes	Yes	Yes			No		Yes														
CR/RVL-L	Yes	Yes	Yes			No		Yes														
BCVA-R	59	61	68			64		56														
BCVA-L	65	66	69			69		67														
								TF														

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

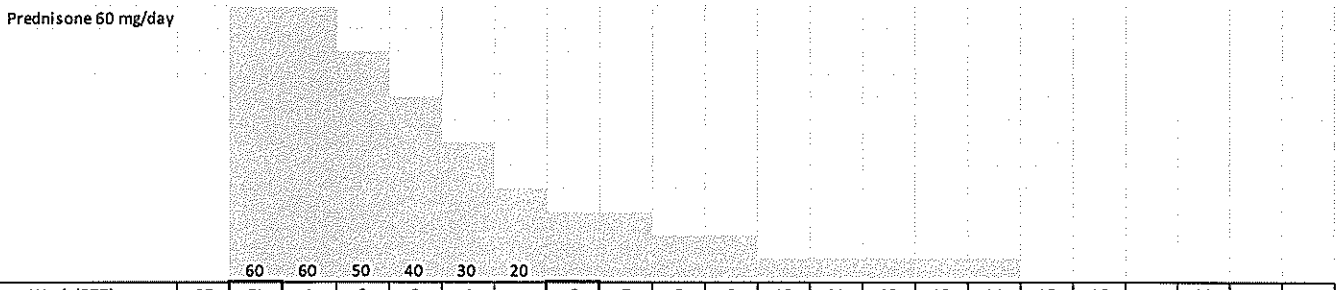
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
麦粒腫（左眼）	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**1401003**（性別，年齢，体重；女性，65 歳，38kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	中間部ぶどう膜炎
診断（原疾患）	特発性ぶどう膜炎
罹患期間（診断からベースライン時まで）	17 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	11 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
現在の再燃の継続時間	83 日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	0 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	43 日
再燃時のプレドニゾン投与量	20 mg/日
組入れ時に該当した基準	CR/RVL
再燃と判断した基準	VH



		60	60	50	40	30	20																
Week (877)	SC	BL	1	2	3	4	···	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0	0	0			0		0														
AC-L	0	0	0			0		0														
VH-R	1+	1+	1+			1+		1+														
VH-L	0.5+	0.5+	0.5+			0.5+		0.5+														
CR/RVL-R	Yes	Yes	No			No		No														
CR/RVL-L	Yes	Yes	No			No		No														
BCVA-R	79	80	82			78		79														
BCVA-L	67	68	69			69		72														
								TF														

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

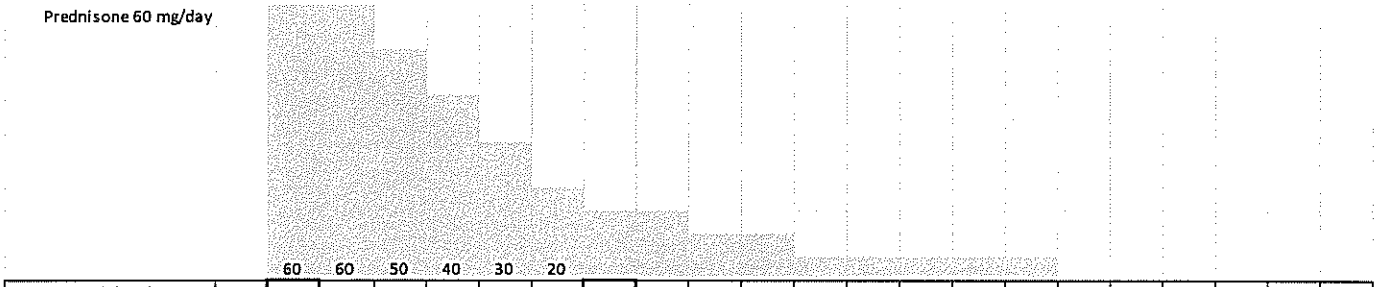
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
眼乾燥（両眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**1400401**（性別，年齢，体重；女性，70 歳，83kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	11 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	7 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月～）
現在の再燃の継続時間	77 日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	20 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 － 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	42 日
再燃時のプレドニゾン投与量	20 mg/日
組入れ時に該当した基準	VH, CR/RVL
再燃と判断した基準	VH, CR/RVL, BCVA



Week (877)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	⋯	20	⋯	24
AC-R	0	0	0			0		0														
AC-L	0	0	0			0		0														
VH-R	2+	2+	2+			2+		3+														
VH-L	2+	1+	2+			0.5+		0.5+														
CR/RVL-R	Yes	Yes	Yes			Yes		Yes														
CR/RVL-L	Yes	Yes	No			No		Yes														
BCVA-R	41	39	41			12		0														
BCVA-L	38	42	45			41		34														
								TF														

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

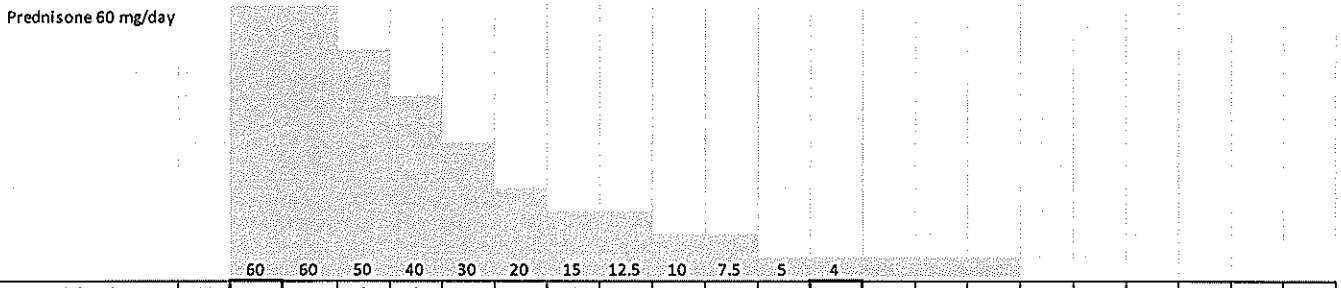
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
血中ブドウ糖増加	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	中等度	いいえ	多分関連なし	多分関連あり	
硝子体出血（右眼）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**1400602**（性別，年齢，体重；男性，28 歳，86kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	15 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	右眼
最後の再燃からの経過期間	5 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
現在の再燃の継続時間	70 日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	20 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	3

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	84 日
再燃時のプレドニゾン投与量	4 mg/日
組入れ時に該当した基準	VH, CR/RVL
再燃と判断した基準	VH, CR/RVL, BCVA



		60	60	50	40	30	20	15	12.5	10	7.5	5	4								
Week (877)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24
AC-R	1+	0.5+	0.5+			0.5+		0.5+		0.5+			1+									
AC-L	0	0	0			0		0		0			0									
VH-R	2+	2+	2+			1+		0.5+		1+			3+									
VH-L	0	0	0			0		0		0			0									
CR/RVL-R	Yes	Yes	No			No		No		No			Yes									
CR/RVL-L	No	No	No			No		No		No			No									
BCVA-R	31	40	43			48		48		50			22									
BCVA-L	92	94	96			93		87		96			94									
													TF									

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

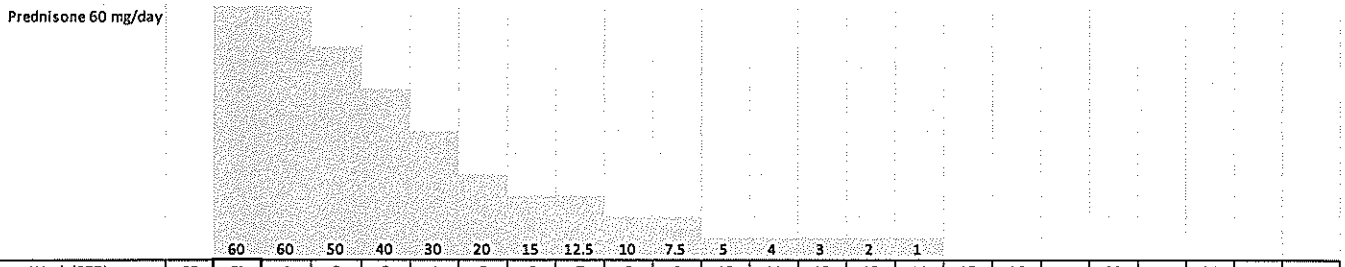
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
-	-	-	-	-	-	-	-

被験者識別コード	**1400702**（性別，年齢，体重；男性，59 歳，75kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	特発性ぶどう膜炎
罹患期間（診断からベースライン時まで）	3 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	1 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
現在の再燃の継続時間	21 日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	30 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	4

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	いいえ（投与 80 週の投与を完了）
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	（投与期間；553 日）
再燃時のプレドニゾン投与量	（0 mg/日）
組入れ時に該当した基準	CR/RVL
再燃と判断した基準	-



Week (877)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24	…	27
AC-R	0.5+	0	0			0		0		0				0				0		0		0		0
AC-L	0.5+	0	0			0		0		0				0				0		0		0		0
VH-R	1+	1+	1+			0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+		0.5+		0		0
VH-L	1+	1+	1+			0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+		0.5+		0		0
CR/RVL-R	Yes	Yes	Yes			Yes		No		No				No				No		No		No		No
CR/RVL-L	Yes	Yes	Yes			Yes		No		No				No				No		No		No		No
BCVA-R	20	20	26			27		30		29				27				31		26		28		33
BCVA-L	46	42	41			33		32		53				65				66		68		67		68

Week (877)	32	…	36	…	40	…	44	…	48	…	52	…	56	…	60	…	64	…	68	…	72	…	76	…	FV (80)
AC-R	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0
AC-L	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0
VH-R	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0
VH-L	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0
CR/RVL-R	No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No
CR/RVL-L	No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No
BCVA-R	31		37		34		34		26		34		33		37		35		35		36		35		35
BCVA-L	65		71		69		66		65		76		75		79		78		72		80		77		77
																									Completed

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

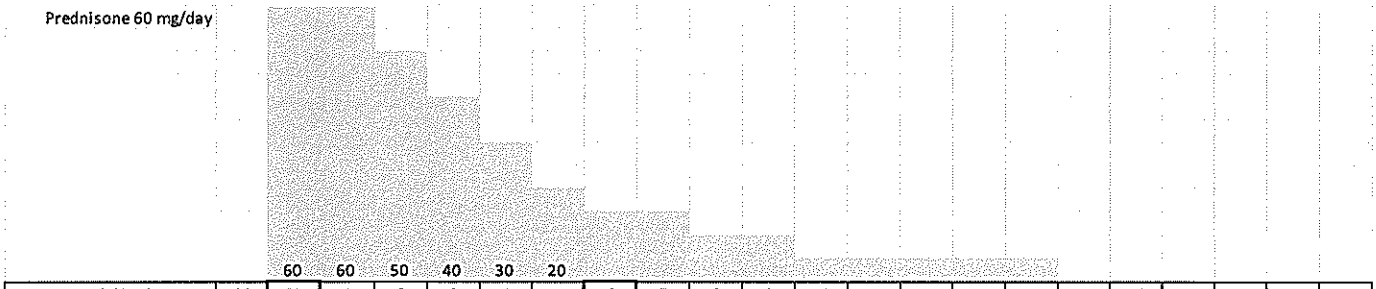
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
倦怠感	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	多分関連あり	
頭痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	多分関連あり	
歯痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
満月様顔貌	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連あり	
白内障増悪（左眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中等度	いいえ	関連なし	多分関連あり	
痛風	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	中等度	いいえ	関連なし	関連なし	
感冒	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
感冒	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**1400704**（性別，年齢，体重；女性，54 歳，78kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	特発性ぶどう膜炎
罹患期間（診断からベースライン時まで）	75 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	11 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
現在の再燃の継続時間	230 日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	0 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 － 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	42 日
再燃時のプレドニゾン投与量	20 mg/日
組入れ時に該当した基準	VH
再燃と判断した基準	VH



Week (877)	SC	BL	1	2	3	4	…	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24
AC-R	0	0.5+	0			0		0														
AC-L	0	0	0			0		0														
VH-R	2+	2+	1+			1+		1+														
VH-L	1+	1+	0.5+			0		0														
CR/RVL-R	No	No	No			No		No														
CR/RVL-L	No	No	No			No		No														
BCVA-R	37	37	38			41		42														
BCVA-L	86	89	84			84		85														
								TF														

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

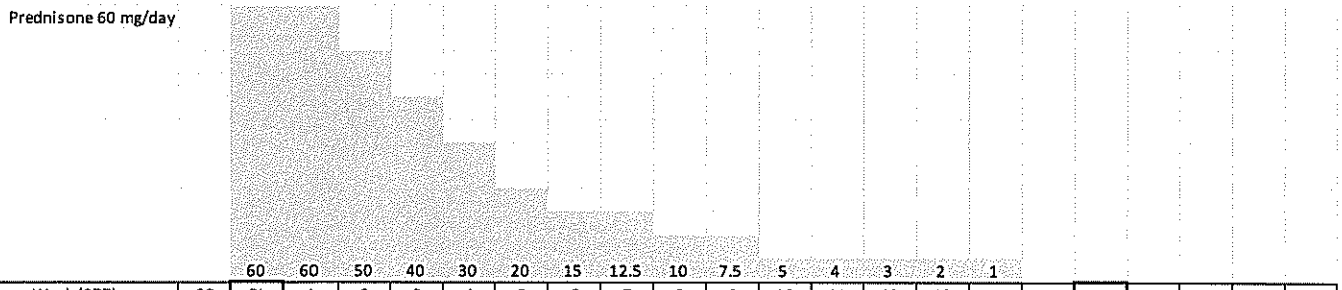
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
右足関節痛	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**1400901**（性別，年齢，体重；女性，33 歳，54kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	205 ヵ月（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	8 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
現在の再燃の継続時間	76 日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	3 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	3

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	112 日
再燃時のプレドニゾン投与量	0 mg/日
組入れ時に該当した基準	VH, CR/RVL
再燃と判断した基準	VH



		60	60	50	40	30	20	15	12.5	10	7.5	5	4	3	2	1							
Week (877)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24
AC-R	0	0	0			0		0		0				0				0				
AC-L	0	0	0			0		0		0				0				0				
VH-R	1+	1+	1+			0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				3+				
VH-L	2+	2+	2+			1+		0.5+		0.5+				0.5+				2+				
CR/RVL-R	Yes	Yes	No			No		No		No				No				No				
CR/RVL-L	Yes	Yes	No			No		No		No				No				No				
BCVA-R	63	60	56			61		69		69				64				62				
BCVA-L	65	74	78			80		78		80				80				77				
																		TF				

-R：右　　AC：　前房内細胞（のグレード）　　SC：スクリーニング
-L：左　　VH：　硝子体混濁（のグレード）　　BL：ベースライン
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変　　TF：再燃
BCVA：　最高矯正視力

有害事象（徴候・症状・疾患）

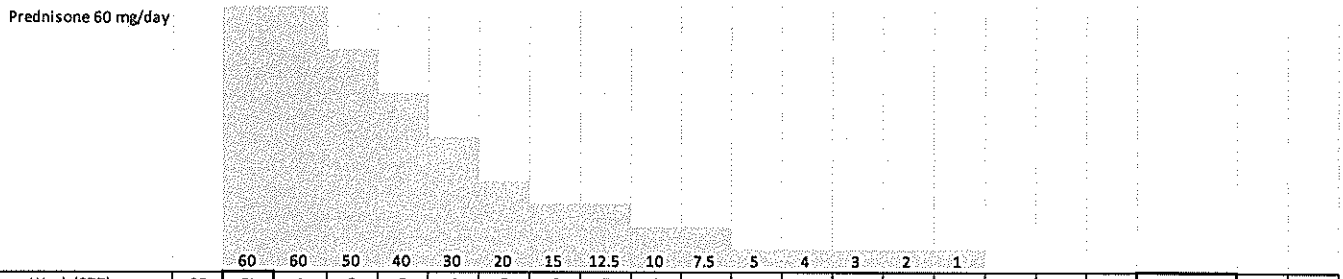
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
咽頭痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
アレルギー性結膜炎（右眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
満月様顔貌	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連あり	
食欲亢進	20[redacted]月[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連あり	
発疹（背中）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連あり	
アレルギー性結膜炎（右眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
眼球結膜下出血（右眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
感冒	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	多分関連なし	多分関連なし	
大腿部紅斑	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	多分関連なし	多分関連なし	
脂質代謝障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連あり	

被験者識別コード	**1400902**（性別，年齢，体重；女性，47 歳，48kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	121 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	11 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
現在の再燃の継続時間	125 日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	0 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	いいえ（海外のメイン試験の終了に伴い投与 20 週時点で試験を終了した）
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 － 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	（投与期間；134 日）
再燃時のプレドニゾン投与量	（0 mg/日）
組入れ時に該当した基準	CR/RVL
再燃と判断した基準	-



Week (877)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	18	20	···	24
AC-R	0	0	0			0		0		0				0				0.5+		0.5+		
AC-L	0	0	0			0		0		0				0				1+		1+		
VH-R	2+	1+	0.5+			0		0		0				0				0		1+		
VH-L	1+	1+	0.5+			0		0		0				0				0.5+		1+		
CR/RVL-R	Yes	Yes	No			No		No		No				No				No		No		
CR/RVL-L	Yes	Yes	No			No		No		No				No				No		No		
BCVA-R	51	50	50			57		55		51				57				64		58		
BCVA-L	52	52	52			53		53		50				54				59		56		
																				Completed		

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

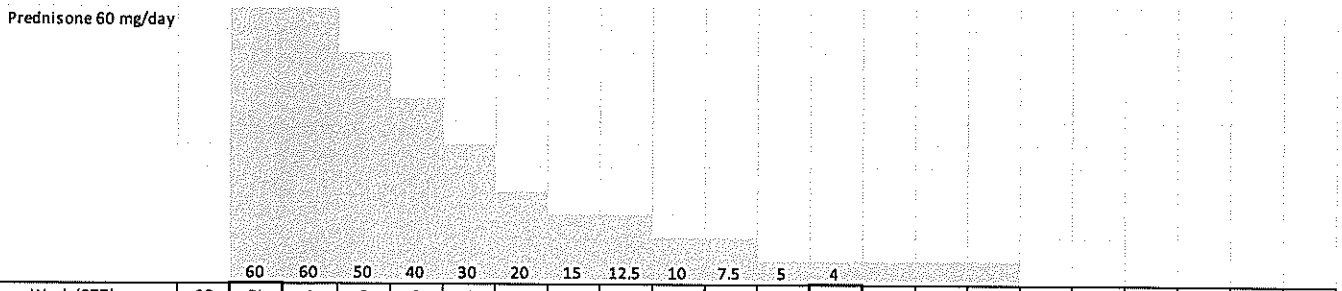
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
発疹（四肢）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	多分関連なし	多分関連なし	
ぶどう膜炎再燃（両眼）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
二次性緑内障（両眼）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	1401001（性別，年齢，体重；女性，70 歳，67kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	特発性ぶどう膜炎
罹患期間（診断からベースライン時まで）	11 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	8 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
現在の再燃の継続時間	111 日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	20 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	85 日
再燃時のプレドニゾン投与量	4 mg/日
組入れ時に該当した基準	VH, CR/RVL
再燃と判断した基準	VH



		60	60	50	40	30	20	15	12.5	10	7.5	5	4										
Week (877)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24	
AC-R	0	0	0			0		0		0			0										
AC-L	0	0	0			0		0		0			0										
VH-R	3+	3+	3+			1+		0.5+		1+			3+										
VH-L	3+	3+	3+			1+		0.5+		1+			3+										
CR/RVL-R	Yes	Yes	No			No		No		No			No										
CR/RVL-L	Yes	Yes	No			No		No		No			No										
BCVA-R	80	82	80			86		82		79			79										
BCVA-L	88	84	88			81		86		80			83										
													TF										

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

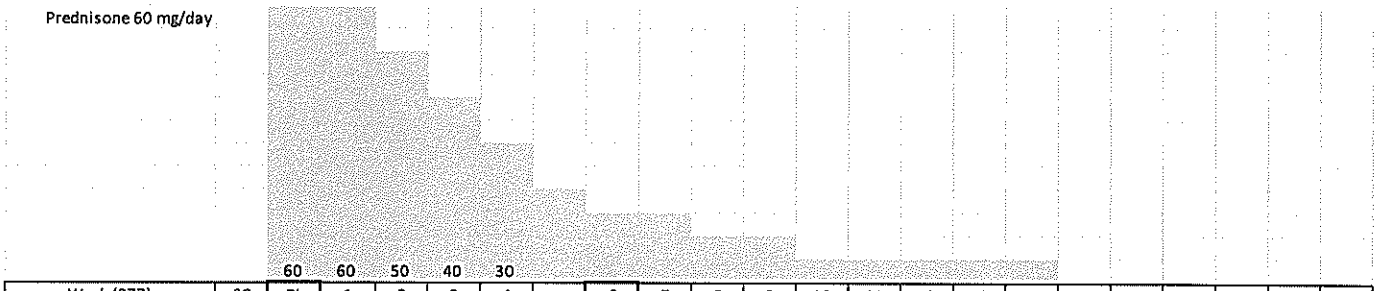
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
感冒	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	多分関連なし	
眼球結膜下出血（右眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
下部背部痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	1401004（性別，年齢，体重；男性，22 歳，61kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	特発性ぶどう膜炎
罹患期間（診断からベースライン時まで）	15 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	15 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
現在の再燃の継続時間	307 日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	0 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	43 日
再燃時のプレドニゾン投与量	30 mg/日
組入れ時に該当した基準	CR/RVL
再燃と判断した基準	VH



		60	60	50	40	30																
Week (877)	SC	BL	1	2	3	4	…	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24
AC-R	0	0	0			0		0														
AC-L	0	0	0			0		0														
VH-R	1+	1+	1+			1+		1+														
VH-L	1+	1+	1+			1+		1+														
CR/RVL-R	Yes	Yes	No			No		No														
CR/RVL-L	Yes	Yes	No			No		No														
BCVA-R	45	46	50			49		47														
BCVA-L	80	79	80			85		83														
								TF														

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
インフルエンザ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

M10-880試験 日本人全症例の要約

投与	被験者ID	性別	生年	年齢（歳）	体重 (kg) スクリーニング	ぶどう膜炎のタイプ	診断（原疾患）	罹患の眼	最後再燃時のプレドニゾン用量 (mg/日)	再燃の有無 Treatment Failure (TF)	再燃までの期間	再燃時のプレドニゾン用量 (mg/日)	組入れ時に該当した基準	再燃と判断した基準	備考
アダリムマブ	2400150	男性	19[redacted]	55	65	汎ぶどう膜炎	特発性	両眼	15	はい	85	3	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	CR/RVL	
アダリムマブ	2400151	男性	19[redacted]	53	72	後部ぶどう膜炎	特発性	両眼	20	はい	92	2	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	AC	
アダリムマブ	2400253	男性	19[redacted]	38	67	汎ぶどう膜炎	サルコイドーシス	左眼	15	はい	78	4	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	AC	
アダリムマブ	2400254	女性	19[redacted]	45	57	汎ぶどう膜炎	サルコイドーシス	両眼	8	はい	57	3	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	AC CR/RVL BCVA	
アダリムマブ	2400350	男性	19[redacted]	66	79	汎ぶどう膜炎	フォークト・小柳・原田病	両眼	8	はい	50	4	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	AC	
アダリムマブ	2400351	女性	19[redacted]	52	59	汎ぶどう膜炎	フォークト・小柳・原田病	両眼	11	はい	82	2	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	AC	
アダリムマブ	2400353	女性	19[redacted]	34	45	汎ぶどう膜炎	サルコイドーシス	右眼	4	はい	66	3	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	AC	
アダリムマブ	2400355	女性	19[redacted]	56	73	汎ぶどう膜炎	フォークト・小柳・原田病	両眼	12.5	はい	73	3	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	AC CR/RVL	
アダリムマブ	2400450	男性	19[redacted]	34	67	汎ぶどう膜炎	特発性	両眼	17.5	いいえ（治験完了）	(567)	(0)	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	—	再燃なしに投与80週を完了
アダリムマブ	2400550	男性	19[redacted]	44	65	汎ぶどう膜炎	特発性	両眼	15	はい	308	0	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	BCVA	
アダリムマブ	2400755	女性	19[redacted]	45	58	汎ぶどう膜炎	フォークト・小柳・原田病	両眼	15	はい	36	7.5	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	CR/RVL	
アダリムマブ	2400950	女性	19[redacted]	42	57	汎ぶどう膜炎	フォークト・小柳・原田病	両眼	20	いいえ（治験中止）	(274)	(0)	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	—	有害事象（発疹）により治験中止 中止時検査のX線検査で肺がん/腺癌 第IV期が見つかる（重篤な有害事象）
アダリムマブ	2400951	男性	19[redacted]	33	68	汎ぶどう膜炎	フォークト・小柳・原田病	両眼	10	はい	247	0	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	AC	
アダリムマブ	2401152	女性	19[redacted]	41	55	後部ぶどう膜炎	フォークト・小柳・原田病	両眼	12.5	いいえ（治験完了）	(476)	(0)	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	—	海外メイン試験の終了に伴い投与68週に試験を終了
アダリムマブ	2401153	女性	19[redacted]	63	50	汎ぶどう膜炎	フォークト・小柳・原田病	両眼	10	はい	280	0	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	BCVA	
アダリムマブ	2401154	女性	19[redacted]	27	47	汎ぶどう膜炎	サルコイドーシス	両眼	0	いいえ（治験完了）	(252)	(0)	AC ≦ 0.5+ VH ≦ 0.5+ No CR/RVL	—	海外メイン試験の終了に伴い投与36週に試験を終了

AC：前房内細胞（のグレード）
VH：硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡膜病変 / 網膜血管病変
BCVA：最高矯正視力

M10-880試験 日本人全症例の要約

投与	被験者ID	性別	生年	年齢（歳）	体重 (kg) スクリーニング	ぶどう膜炎のタイプ	診断（原疾患）	罹患の眼	最後再燃時のプレドニゾン用量 (mg/日)	再燃の有無 Treatment Failure (TF)	再燃までの期間	再燃時のプレドニゾン用量 (mg/日)	組入れ時に該当した基準	再燃と判断した基準	備考
プラセボ	2400250	女性	19[redacted]	55	99	汎ぶどう膜炎	フォークト・小柳・原田病	両眼	10	はい	42	4	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	AC VH BCVA	
プラセボ	2400251	男性	19[redacted]	36	75	汎ぶどう膜炎	特発性	両眼	15	はい	85	2	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	VH	
プラセボ	2400252	男性	19[redacted]	53	66	汎ぶどう膜炎	ベーチェット病	両眼	5	はい	42	12.5	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	AC CR/RVL	
プラセボ	2400551	男性	19[redacted]	46	62	汎ぶどう膜炎	特発性	両眼	25	はい	20	20	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	AC VH CR/RVL	
プラセボ	2400650	女性	19[redacted]	67	55	汎ぶどう膜炎	サルコイドーシス	両眼	7.5	はい	92	1	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	CR/RVL	
プラセボ	2400651	女性	19[redacted]	20	51	汎ぶどう膜炎	特発性	両眼	15	はい	50	5	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	AC VH	
プラセボ	2400652	女性	19[redacted]	31	42	汎ぶどう膜炎	フォークト・小柳・原田病	両眼	2.5	いいえ（治験中止）	(50)	(3)	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	—	再燃の判定後に判定ミスが判明 ⇒ 治験中止症例として取扱い
プラセボ	2400653	女性	19[redacted]	62	63	後部ぶどう膜炎	サルコイドーシス	両眼	17.5	はい	29	10	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	CR/RVL	
プラセボ	2400751	女性	19[redacted]	61	55	汎ぶどう膜炎	その他（乾癬）	両眼	0	はい	100	0	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	AC	
プラセボ	2400754	男性	19[redacted]	46	73	汎ぶどう膜炎	フォークト・小柳・原田病	両眼	20	はい	112	1	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	AC	重篤な有害事象（右大腿骨頭壊死）
プラセボ	2401051	男性	19[redacted]	37	67	汎ぶどう膜炎	サルコイドーシス	両眼	15	はい	85	2	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	VH CR/RVL BCVA	
プラセボ	2401052	女性	19[redacted]	63	46	汎ぶどう膜炎	サルコイドーシス	右眼	10	はい	63	4	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	VH CR/RVL	
プラセボ	2401053	女性	19[redacted]	49	47	汎ぶどう膜炎	サルコイドーシス	両眼	7.5	はい	57	3	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	CR/RVL	
プラセボ	2401054	女性	19[redacted]	58	88	汎ぶどう膜炎	サルコイドーシス	両眼	0	いいえ（治験完了）	(253)	(0)	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	—	海外メイン試験の終了に伴い投与36週に試験を終了
プラセボ	2401055	女性	19[redacted]	57	56	汎ぶどう膜炎	特発性	両眼	10	はい	85	2	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	BCVA	
プラセボ	2401150	男性	19[redacted]	29	98	汎ぶどう膜炎	フォークト・小柳・原田病	両眼	10	はい	29	5	AC ≤ 0.5+ VH ≤ 0.5+ No CR/RVL	AC BCVA	

AC：前房内細胞（のグレード）
VH：硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡膜病変 / 網膜血管病変
BCVA：最高矯正視力

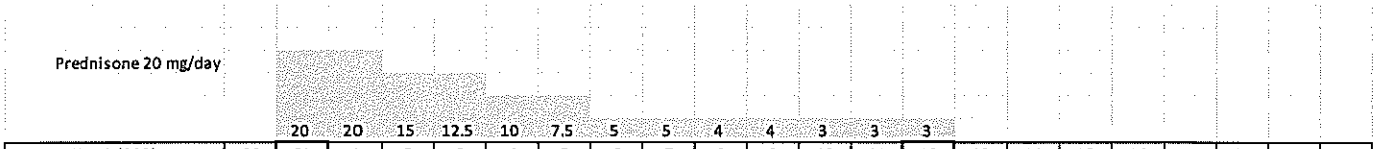
M10-880 試験 日本人サブ試験 個別票（32 症例）

被験者識別コード	**2400150**（性別，年齢，体重；男性，55 歳，65kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	特発性ぶどう膜炎
罹患期間（診断からベースライン時まで）	58 ヵ月（20[redacted]年～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	1 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	15 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	85 日
再燃時のプレドニゾン投与量	3 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	CR/RVL



		20	20	15	12.5	10	7.5	5	5	4	4	3	3	3								
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0	0		0		0				0				0								
AC-L	0	0		0		0				0				0								
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		0				0				0								
VH-L	0.5+	0.5+		0.5+		0				0				0								
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No								
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				Yes								
BCVA-R	74	79		78		78				77				80								
BCVA-L	73	75		74		75				76				71								
														TF								

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

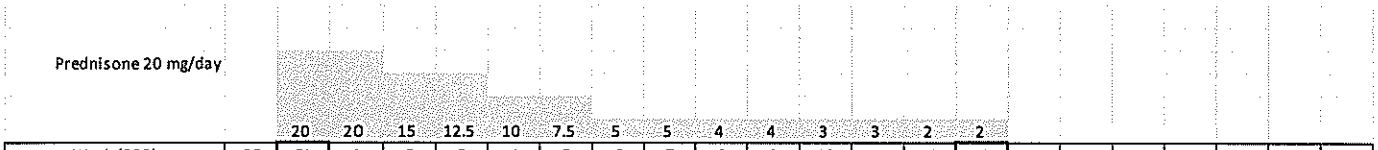
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
-	-	-	-	-	-	-	-

被験者識別コード	**2400151**（性別，年齢，体重；男性，53 歳，72kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	後部ぶどう膜炎
診断（原疾患）	特発性ぶどう膜炎
罹患期間（診断からベースライン時まで）	91 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	4 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	20 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 － 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	92 日
再燃時のプレドニゾン投与量	2 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC



		20	20	15	12.5	10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2						
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0	0		0		0				0					1+							
AC-L	0	0		0		0				0					2+							
VH-R	0.5+	0.5+		0		0				0					1+							
VH-L	0.5+	0.5+		0.5+		0				0					2+							
CR/RVL-R	No	No		No		No				No					No							
CR/RVL-L	No	No		No		No				No					No							
BCVA-R	67	71		63		64				69					72							
BCVA-L	51	58		60		60				65					56							
															TF							

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

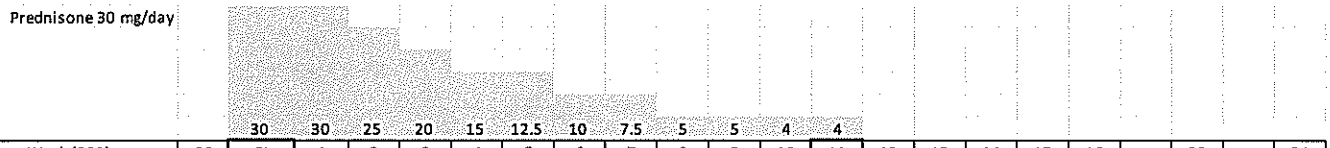
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
-	-	-	-	-	-	-	-

被験者識別コード	**2400253**（性別，年齢，体重；男性，38 歳，67kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	112 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	左眼
最後の再燃からの経過期間	1 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	15 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	4

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	78 日
再燃時のプレドニゾン投与量	4 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC



Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
		30	30	25	20	15	12.5	10	7.5	5	5	4	4									
AC-R	0	0		0		0				0			0									
AC-L	0.5+	0.5+		0		0				1+			3+									
VH-R	0	0		0		0				0			0									
VH-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+			0.5+									
CR/RVL-R	No	No		No		No				No			No									
CR/RVL-L	No	No		No		No				No			No									
BCVA-R	87	86		92		89				87			83									
BCVA-L	52	56		57		57				58			52									
													TF									

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
-	-	-	-	-	-	-	-

被験者識別コード	**2400254**（性別，年齢，体重；女性，45 歳，57kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	16 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	2 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	8 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン ～ 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	57 日
再燃時のプレドニゾン投与量	3 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC, CR/RVL, BCVA

Prednisone 10 mg/day

		10	7.5	5	5	4	4	3	3	3											
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0.5+	0		0		0				2+											
AC-L	0.5+	0.5+		0		0				2+											
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				2+											
VH-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				2+											
CR/RVL-R	No	No		No		No				Yes											
CR/RVL-L	No	No		No		No				Yes											
BCVA-R	53	58		59		59				36											
BCVA-L	59	43		61		59				25											
										TF											

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

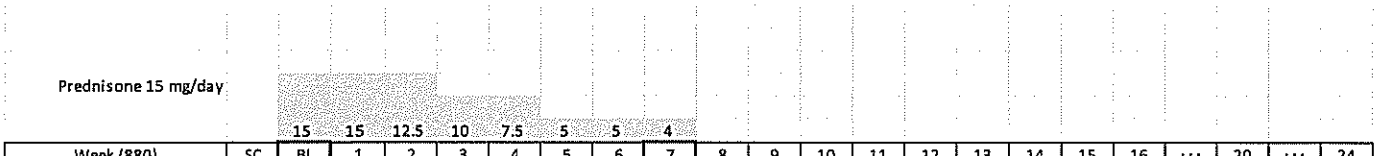
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
発熱	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	中等度	いいえ	多分関連あり	多分関連なし	

被験者識別コード	**2400350**（性別，年齢，体重；男性，66 歳，79kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	フォークト・小柳・原田病
罹患期間（診断からベースライン時まで）	97 ヵ月（20[redacted] 年～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	2 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	8 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	3

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 － 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	50 日
再燃時のプレドニゾン投与量	4 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC



Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0.5+	0		0.5+		0.5+			2+													
AC-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+			3+													
VH-R	0	0		0		0			0													
VH-L	0	0		0		0			1+													
CR/RVL-R	No	No		No		No			No													
CR/RVL-L	No	No		No		No			No													
BCVA-R	80	82		79		78			75													
BCVA-L	82	80		80		77			70													
									TF													

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
眼圧上昇	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	関連なし	関連あり	

被験者識別コード	**2400351**（性別，年齢，体重；女性，52 歳，59kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	フォークト・小柳・原田病
罹患期間（診断からベースライン時まで）	89 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	5 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	11 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	82 日
再燃時のプレドニゾン投与量	2 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC

Prednisone 12.5 mg/day

		12.5		10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2	2							
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24
AC-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				2+				3+								
AC-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				1+				2+								
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				1+				2+								
VH-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				1+				1+								
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No								
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No								
BCVA-R	79	79		79		75				71				68								
BCVA-L	82	80		79		83				81				75								
														TF								

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
眼圧上昇（両眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
黄斑浮腫（両眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
虹彩炎（両眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
歯周病	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**2400353**（性別，年齢，体重；女性，34 歳，45kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	54 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	右眼
最後の再燃からの経過期間	5 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	4 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	4

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	66 日
再燃時のプレドニゾン投与量	3 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC

Prednisone 15 mg/day

		15	15	12.5	10	7.5	5	5	4	4	3										
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0.5+	0.5+		1+		1+				0.5+	3+										
AC-L	0	0		0		0				0	0										
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+	1+										
VH-L	0	0		0		0				0	0										
CR/RVL-R	No	No		No		No				No	No										
CR/RVL-L	No	No		No		No				No	No										
BCVA-R	42	41		39		39				38	30										
BCVA-L	84	76		79		80				74	78										
											TF										

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

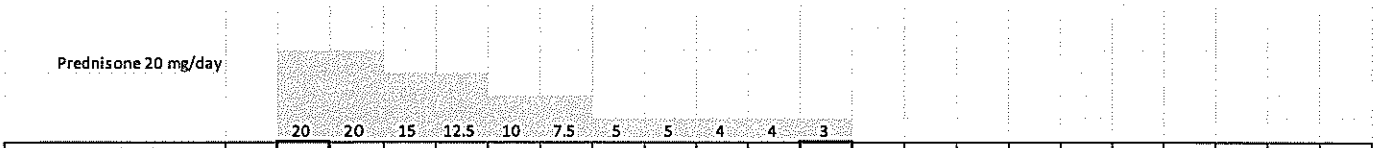
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
脱毛症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	多分関連あり	
足の浮腫	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連あり	
下痢	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
サルコイドーシスに伴う結節性紅斑	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
倦怠感	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
感冒	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**2400355**（性別，年齢，体重；女性，56 歳，73kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	フォークト・小柳・原田病
罹患期間（診断からベースライン時まで）	8 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	5 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	12.5 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	73 日
再燃時のプレドニゾン投与量	3 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC, CR/RVL



Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0	0		0		0				1+		2+										
AC-L	0	0		0		0				1+		2+										
VH-R	0	0		0		0				0		0										
VH-L	0	0		0		0				0		0										
CR/RVL-R	No	No		No		No				No		Yes										
CR/RVL-L	No	No		No		No				No		Yes										
BCVA-R	78	85		82		82				85		83										
BCVA-L	87	84		84		84				85		82										
												TF										

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

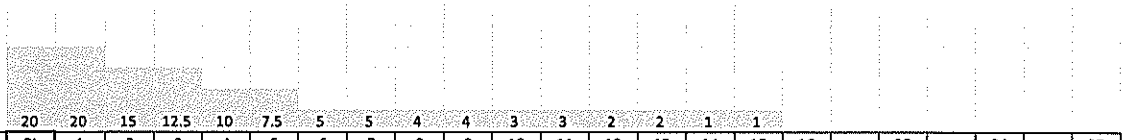
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
咽頭炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
注射部位発疹	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	多分関連あり	関連なし	
齲歯	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**2400450**（性別，年齢，体重；男性，34 歳，67kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	特発性ぶどう膜炎
罹患期間（診断からベースライン時まで）	89 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月～
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	9 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	17.5 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	いいえ（投与 80 週の投与を完了）
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 － 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	（投与期間；567 日）
再燃時のプレドニゾン投与量	（0 mg/日）
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	-



Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24	…	27
AC-R	0	0		0		0				0				0				0		0		0		0
AC-L	0	0		0		0				0				0				0		0		0		0
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+				1+		1+		1+		1+
VH-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+				0.5+		0.5+		1+		1+
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No				No		No		No		No
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No				No		No		No		No
BCVA-R	75	75		74		75				73				76				76		73		73		72
BCVA-L	58	64		69		67				69				70				69		70		69		69

Week (880)	32	…	36	…	40	…	44	…	48	…	52	…	56	…	60	…	64	…	68	…	72	…	76	…	80
AC-R	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0
AC-L	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0
VH-R	1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+
VH-L	1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+		1+
CR/RVL-R	No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No
CR/RVL-L	No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No
BCVA-R	72		75		77		80		79		78		80		77		78		78		76		75		74
BCVA-L	50		64		65		69		65		68		65		68		68		70		69		69		69

Completed

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
脂漏性皮膚炎	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	多分関連なし	多分関連なし	
外耳炎（左耳）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	多分関連なし	多分関連なし	
感冒	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	多分関連なし	関連なし	
不眠症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 時点で継続中	軽度	いいえ	多分関連なし	関連なし	
腹痛	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	多分関連なし	関連なし	
食欲不振	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 時点で継続中	軽度	いいえ	多分関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**2400550**（性別，年齢，体重；男性，44 歳，65kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	特発性ぶどう膜炎
罹患期間（診断からベースライン時まで）	19 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	5 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	15 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	308 日
再燃時のプレドニゾン投与量	0 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	BCVA

Prednisone 15 mg/day

		15	15	12.5	10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2	2	1	1													
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	…	24	…	27	…	32	…	36	…	40	…	44
AC-R	0	0		0		0				0				0				0				0		0		0		0		0		0
AC-L	0	0		0		0				0				0				0				0		0		0		0		0		0
VH-R	0	0		0.5+		0				0				0				0				0		0		0		0		0		0
VH-L	0	0		0.5+		0				0				0				0				0		0		0		0		0		0
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No				No				No		No		No		No		No		No
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No				No				No		NO		No		No		No		No
BCVA-R	76	72		70		73				70				72				76				76		81		78		80		75		80		79
BCVA-L	73	80		66		72				72				68				71				78		76		75		74		73		78		64
																																		TF

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
皮下出血（右腹部）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
眼精疲労（両眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**2400755**（性別，年齢，体重 女性 45 歳 58kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	フォークト・小柳・原田病
罹患期間（診断からベースライン時まで）	17 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	12 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	15 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	36 日
再燃時のプレドニゾン投与量	7.5 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	CR/RVL

Prednisone 15 mg/day

		15	15	12.5	10	7.5	7.5														
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24
AC-R	0	0		0		0	0														
AC-L	0	0		0		0	0														
VH-R	0	0		0		0	0														
VH-L	0	0		0		0	0														
CR/RVL-R	No	No		No		No	No														
CR/RVL-L	No	No		No		No	Yes														
BCVA-R	81	79		81		78	81														
BCVA-L	76	81		81		82	85														
							TF														

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
感冒	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	2400950（性別，年齢，体重；女性，42 歳，57kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	フォークト・小柳・原田病
罹患期間（診断からベースライン時まで）	8 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	4 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	20 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	いいえ（投与 40 週時に有害事象；発疹により治験中止）
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	（投与期間；274 日）
再燃時のプレドニゾン投与量	（0 mg/日）
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	-

Prednisone 20 mg/day

		20	20	15	12.5	10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2	1	1	1											
Week (BBO)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24	…	27	…	32	…	36	…	40
AC-R	0	0		0		0				0				0				0		0		0		0		0		0		0
AC-L	0	0		0		0				0				0				0		0		0		0		0		0		0
VH-R	0	0		0		0				0				0				0		0		0		0		0		0		0
VH-L	0	0		0		0				0				0				0		0		0		0		0		0		0
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No				No		No		No		No		No		No		No
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No				No		No		No		No		No		No		No
BCVA-R	86	88		87		87				89				90				87		91		91		92		90		92		92
BCVA-L	87	85		84		87				88				89				89		90		91		91		90		91		89
																														ET

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃
ET：治験中止

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
結膜炎（左眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	多分関連なし	関連なし	
アレルギーによる発疹（薬剤誘発性）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	多分関連あり	関連なし	
アレルギーによる発疹（薬剤誘発性）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中等度	いいえ	多分関連あり	関連なし	
肺がん 第 IV 期（腺癌）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	高度	はい	関連あり	関連あり	重篤な有害事象

被験者識別コード	**2400951**（性別，年齢，体重；男性，33 歳，68kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	フォークト・小柳・原田病
罹患期間（診断からベースライン時まで）	39 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	5 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	10 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	3

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	247 日
再燃時のプレドニゾン投与量	0 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC

Prednisone 15 mg/day

		15	15	12.5	10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2	1	1	1										
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24	…	27	…	32	…	35
AC-R	0.5+	0		0		0				0				0				0		0		0		0		0		0.5+
AC-L	0.5+	0		0		0				0				0				0		0		0		0.5+		1+		2+
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+				0.5+		0.5+		0.5+		0.5+		1+		1+
VH-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+				0.5+		0.5+		0.5+		0.5+		2+		2+
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No				No		No		No		No		No		No
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No				No		No		No		No		No		No
BCVA-R	76	87		80		83				86				85				81		84		83		87		78		82
BCVA-L	77	81		82		83				85				82				83		84		83		84		81		80
																												TF

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
感冒	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
スギ花粉症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
虹彩後癒着（左眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
黄斑浮腫（左眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**2401152**（性別，年齢，体重；女性，41 歳，55kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	後部ぶどう膜炎
診断（原疾患）	フォークト・小柳・原田病
罹患期間（診断からベースライン時まで）	78 ヶ月（20[redacted]年[redacted]月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	2 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	12.5 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	いいえ（海外のメイン試験の終了に伴い投与 68 週時点で試験を終了した）
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	（投与期間；476 日）
再燃時のプレドニゾン投与量	（0 mg/日）
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	-

Prednisone 12.5 mg/day

Week (880)	SC	BL	1	2	3	4		6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24	…	27
		12.5	12.5	10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2	1	1									
AC-R	0.5+	0		0		0				0				0				0		0		0		0
AC-L	0.5+	0.5+		0.5+		0				0.5+				0				0		0		0		0
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0				0		0		0		0
VH-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0				0		0		0		0
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No				No		No		No		No
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No				No		No		No		No
BCVA-R	81	82		82		82				81				86				84		88		81		87
BCVA-L	86	85		84		83				83				89				86		86		85		85

Week (880)	32	…	36	…	40	…	44	…	48	…	52	…	56	…	60	…	64	…	68
AC-R	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0
AC-L	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0
VH-R	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0
VH-L	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0
CR/RVL-R	No		No		No		No		No		No		No		No		No		No
CR/RVL-L	No		No		No		No		No		No		No		No		No		No
BCVA-R	89		89		89		87		86		86		88		89		88		87
BCVA-L	86		89		88		87		87		86		86		85		85		88

Completed

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
膀胱炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
関節リウマチ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
肝機能検査値 AST，ALT 増加	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**2401153**（性別，年齢，体重；女性，63 歳，50kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	フォークト・小柳・原田病
罹患期間（診断からベースライン時まで）	15 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	11 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	10 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 － 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	280 日
再燃時のプレドニゾン投与量	0 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	BCVA

Prednisone 10 mg/day

		10	10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2	1												
Week (880)	SC	BL	1	2		4	5	6	7	8	9	10	11	12	…	16	…	20	…	24	…	27	…	32	…	36	…
AC-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+		0.5+		0.5+		1+		1+		0		0	
AC-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+		0.5+		0.5+		1+		1+		0		0	
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+		0.5+		0.5+		0.5+		0.5+		0.5+		0.5+	
VH-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+		0.5+		0.5+		0.5+		0.5+		0.5+		0.5+	
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No		No		No		No		No		No		No	
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No		No		No		No		No		No		No	
BCVA-R	47	65		63		65				73				68		60		57		61		56		58		58	
BCVA-L	59	59		67		70				68				68		66		66		69		62		67		62	

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
感染性胃腸炎	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	関連なし	多分関連なし	
坐骨神経痛	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
回転性めまい	20[redacted] 年 [redacted] 年 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	中等度	いいえ	関連なし	多分関連なし	
肩凝り	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	関連なし	多分関連なし	
感冒	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	多分関連なし	多分関連なし	
食欲不振	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	多分関連なし	関連なし	
関節痛	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	多分関連なし	多分関連あり	
尿管結石	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
肝機能検査値 AST 増加	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	多分関連なし	関連なし	
白内障の悪化（両眼）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	関連なし	多分関連あり	

被験者識別コード	**2401154**（性別，年齢，体重；女性，27 歳，47kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	アダリムマブ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	8 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	2 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	0 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）	
再燃の有無（はい又はいいえ）	いいえ（海外のメイン試験の終了に伴い投与 36 週時点で試験を終了した）
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	（投与期間；252 日）
再燃時のプレドニゾン投与量	（0 mg/日）
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	-

Prednisone 10 mg/day

		10	10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2	1	1	1											
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24	…	27	…	32	…	36
AC-R	0.5+	0.5+		0.5+		0				0				0				0		0		0		0		0		0
AC-L	0.5+	0.5+		0.5+		0				0				0				0		0		0		0		0		0
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+				0.5+		0.5+		0		0		0		0
VH-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+				0.5+		0.5+		0		0		0		0
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No				No		No		No		No		No		No
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No				No		No		No		NO		No		No
BCVA-R	56	64		61		67				69				67				70		69		68		69		69		69
BCVA-L	65	69		73		72				75				75				78		79		79		79		78		79

Completed

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）							
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
-	-	-	-	-	-	-	-

被験者識別コード	**2400250**（性別，年齢，体重；女性，55 歳，99kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	フォークト・小柳・原田病
罹患期間（診断からベースライン時まで）	43 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	3 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	10 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	3

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	42 日
再燃時のプレドニゾン投与量	4 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC, VH, BCVA

Prednisone 10 mg/day

		10	10	7.5	5	5	5	4													
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0.5+	0		0		0.5+		3+													
AC-L	0	0		0		0		3+													
VH-R	0.5+	0		0.5+		0.5+		3+													
VH-L	0.5+	0		0.5+		0.5+		2+													
CR/RVL-R	No	No		No		No		No													
CR/RVL-L	No	No		No		No		No													
BCVA-R	73	68		71		58		20													
BCVA-L	75	71		74		71		57													
								TF													

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
-	-	-	-	-	-	-	-

被験者識別コード	**2400251**（性別，年齢，体重；男性，36 歳，75kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	特発性ぶどう膜炎
罹患期間（診断からベースライン時まで）	29 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	5 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	15 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	3

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 － 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	85 日
再燃時のプレドニゾン投与量	2 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	VH

Prednisone 15 mg/day

		15	15	12.5	10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2							
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0.5+	0		0		0				1+				1+								
AC-L	0	0		0		0				0				0.5+								
VH-R	0	0		0		0				1+				2+								
VH-L	0	0		0		0				0				0								
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No								
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No								
BCVA-R	79	81		84		83				82				72								
BCVA-L	87	89		90		86				90				90								
														TF								

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

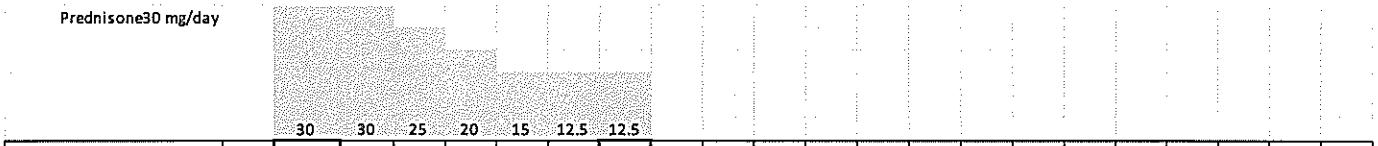
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
毛包炎	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**2400252**（性別，年齢，体重；男性，53 歳，66kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	ベーチェット病
罹患期間（診断からベースライン時まで）	109 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	3 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	5 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	4

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	42 日
再燃時のプレドニゾン投与量	12.5 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC, CR/RVL



Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0.5+	0.5+		0		0.5+		3+														
AC-L	0.5+	0.5+		0		0		0.5+														
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		2+		2+														
VH-L	0	0.5+		0.5+		1+		0.5+														
CR/RVL-R	No	No		No		No		Yes														
CR/RVL-L	No	No		No		No		No														
BCVA-R	37	48		46		50		46														
BCVA-L	70	77		78		78		76														
								TF														

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
-	-	-	-	-	-	-	-

被験者識別コード	**2400551**（性別，年齢，体重；男性，46 歳，62kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	特発性ぶどう膜炎
罹患期間（診断からベースライン時まで）	14 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	3 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	25 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	3

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン ～ 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	20 日
再燃時のプレドニゾン投与量	20 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC, VH, CR/RVL

Prednisone 25 mg/day

			25	20	20	20																
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24
AC-R	0	0		0	0																	
AC-L	0	0		0	3+																	
VH-R	0.5+	0		0	0																	
VH-L	0.5+	0		0	2+																	
CR/RVL-R	No	No		No	No																	
CR/RVL-L	No	No		No	Yes																	
BCVA-R	50	50		55	51																	
BCVA-L	48	49		55	40																	
					TF																	

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
-	-	-	-	-	-	-	-

被験者識別コード	**2400650**（性別，年齢，体重；女性，67 歳，55kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	26 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	11 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	7.5 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	92 日
再燃時のプレドニゾン投与量	1 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	CR/RVL

Prednisone 10 mg/day

		10	10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2	1	1	1							
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				1+				1+		1+						
AC-L	0	0		0		0				0.5+				0.5+		1+						
VH-R	0	0		0		0				0				0		0.5+						
VH-L	0	0		0		0				0				0		0						
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No		Yes						
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No		Yes						
BCVA-R	74	71		76		79				76				72		68						
BCVA-L	73	77		78		76				69				70		68						
																TF						

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

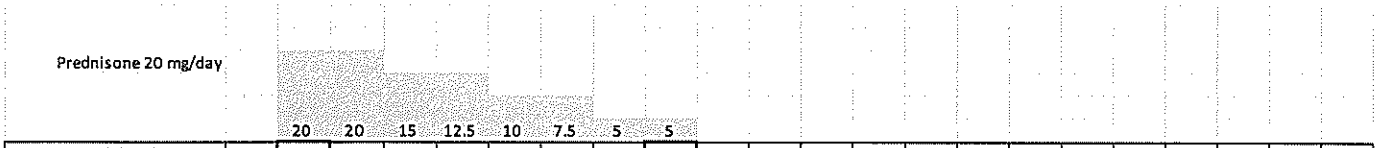
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
脂漏性皮膚炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	多分関連あり	

被験者識別コード	**2400651**（性別，年齢，体重；女性，20 歳，51kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	特発性ぶどう膜炎
罹患期間（診断からベースライン時まで）	27 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	3 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	15 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 － 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	50 日
再燃時のプレドニゾン投与量	5 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC, VH



		20	20	15	12.5	10	7.5	5	5													
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0	0		0.5+		1+			2+													
AC-L	0	0		0.5+		1+			1+													
VH-R	0.5+	0.5+		1+		1+			3+													
VH-L	0	0		0		0			0													
CR/RVL-R	No	No		No		No			No													
CR/RVL-L	No	No		No		No			No													
BCVA-R	28	25		32		25			23													
BCVA-L	78	86		89		88			76													
									TF													

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
発熱	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	軽度	いいえ	多分関連なし	多分関連なし	

被験者識別コード	2400652（性別，年齢，体重；女性，31 歳，42kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	フォークト・小柳・原田病
罹患期間（診断からベースライン時まで）	37 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	4 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	2.5 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	いいえ（再燃と判定後に判定ミス判明⇒治験中止症例として取り扱い）
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	（投与期間；50 日）
再燃時のプレドニゾン投与量	（3 mg/日）
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	-

Prednisone 10 mg/day

		10	10	7.5	5	5	4	4	3												
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0.5+	0		0.5+		0.5+			1+													
AC-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+			1+													
VH-R	0	0		0		0			0													
VH-L	0	0		0		0			0													
CR/RVL-R	No	No		No		No			No													
CR/RVL-L	No	No		No		No			No													
BCVA-R	73	70		70		70			74													
BCVA-L	58	58		60		58			63													
									ET													

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

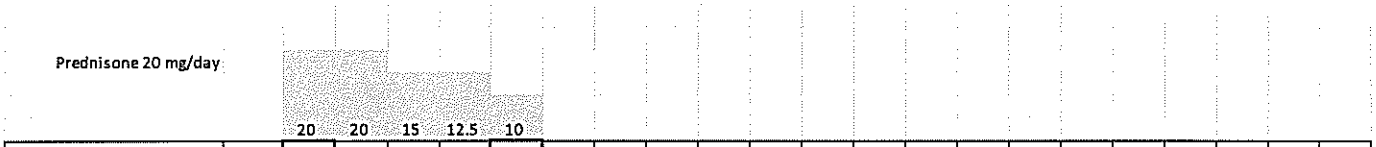
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
アレルギー反応による上気道の炎症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	多分関連なし	多分関連なし	

被験者識別コード	**2400653**（性別，年齢，体重；女性，62 歳，63kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	後部ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	53 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	3 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	17.5 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	3

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	29 日
再燃時のプレドニゾン投与量	10 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	CR/RVL



Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0	0		0		0																
AC-L	0	0		0		0																
VH-R	0	0		0		0																
VH-L	0	0		0		0																
CR/RVL-R	No	No		No		Yes																
CR/RVL-L	No	No		No		Yes																
BCVA-R	68	67		66		65																
BCVA-L	69	57		69		64																

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
-	-	-	-	-	-	-	-

被験者識別コード	**2400751**（性別，年齢，体重；女性，61 歳，55kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	その他（乾癬）
罹患期間（診断からベースライン時まで）	14 ヵ月（20[redacted]年[redacted]年[redacted]日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	9 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	0 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	100 日
再燃時のプレドニゾン投与量	0 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC

Prednisone 10 mg/day

		10	10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2	1	1								
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24
AC-R	0	0		0		0				0.5+				0	2+							
AC-L	0	0		0		0				0				0.5+	2+							
VH-R	0	0		0		0				0				0	0							
VH-L	0	0		0		0				0.5+				0.5+	0							
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No	No							
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No	No							
BCVA-R	84	83		82		84				81				80	81							
BCVA-L	82	83		82		83				81				78	78							
															TF							

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

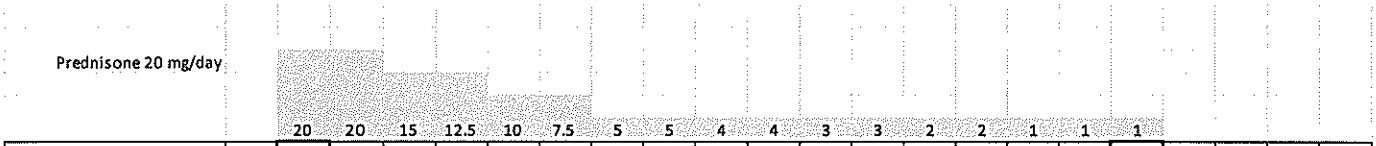
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
アレルギー性結膜炎（両眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**2400754**（性別，年齢，体重；男性，46 歳，73kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	フォークト・小柳・原田病
罹患期間（診断からベースライン時まで）	14 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	9 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	20 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 － 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	112 日
再燃時のプレドニゾン投与量	1 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC



		20	20	15	12.5	10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2	1	1	1				
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24
AC-R	0	0		0.5+		0				0				0.5+				2+				
AC-L	0	0		0.5+		0				0				0.5+				1+				
VH-R	0	0		0		0				0				0				0				
VH-L	0	0		0		0				0				0				0				
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No				No				
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No				No				
BCVA-R	84	80		80		85				85				83				79				
BCVA-L	85	83		82		86				85				83				80				
																		TF				

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

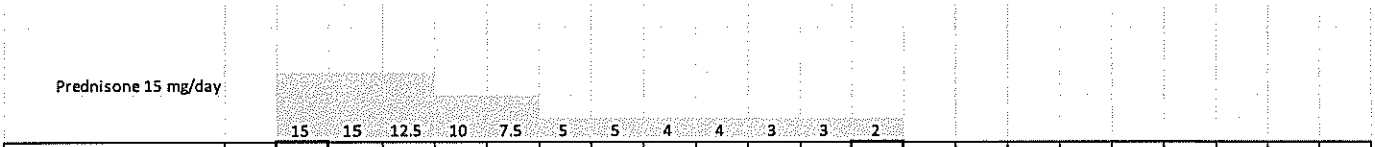
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
右大腿骨頭虚血性壊死	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	中等度	はい	多分関連なし	多分関連あり	重篤な有害事象

被験者識別コード	**2401051**（性別，年齢，体重；男性，37 歳，67kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	154 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	8 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	15 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 － 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	85 日
再燃時のプレドニゾン投与量	2 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	VH, CR/RVL, BCVA



Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	…	20	…	24
AC-R	0	0		0		0				0			0.5+									
AC-L	0	0		0		0				0			0.5+									
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+			3+									
VH-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+			3+									
CR/RVL-R	No	No		No		No				No			Yes									
CR/RVL-L	No	No		No		No				No			Yes									
BCVA-R	61	62		64		65				57			43									
BCVA-L	62	65		67		64				66			55									
													TF									

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

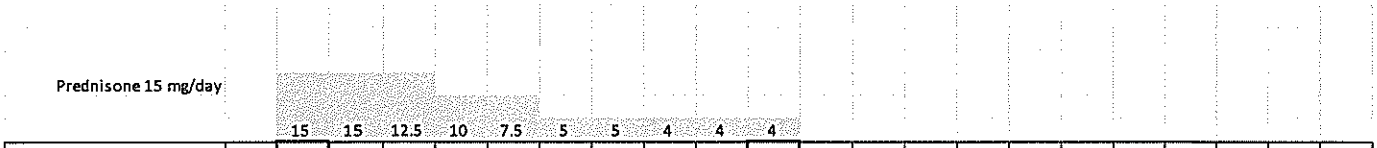
有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
-	-	-	-	-	-	-	-

被験者識別コード	**2401052**（性別，年齢，体重；女性，63 歳，46kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	17 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	右眼
最後の再燃からの経過期間	3 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	10 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	63 日
再燃時のプレドニゾン投与量	4 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	VH, CR/RVL



		15	15	12.5	10	7.5	5	5	4	4	4											
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0	0		0		0					0											
AC-L	0	0		0		0					0											
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+					3+											
VH-L	0	0		0		0					0											
CR/RVL-R	No	No		No		No					Yes											
CR/RVL-L	No	No		No		No					No											
BCVA-R	82	81		83		82					75											
BCVA-L	92	91		94		91					91											
											TF											

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
感冒	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**2401053**（性別，年齢，体重；女性，49 歳，47kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	16 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	1 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	7.5 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	1

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	57 日
再燃時のプレドニゾン投与量	3 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	CR/RVL

Prednisone 10 mg/day

		10	10	7.5	5	5	4	4	3	3												
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0	0		0		0				0												
AC-L	0	0		0		0				0												
VH-R	0	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+												
VH-L	0	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+												
CR/RVL-R	No	No		No		No				No												
CR/RVL-L	No	No		No		No				Yes												
BCVA-R	75	75		79		80				73												
BCVA-L	72	77		81		75				72												
										TF												

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
両側肩痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	2401054（性別，年齢，体重；女性，58 歳，88kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	サルコイドーシス
罹患期間（診断からベースライン時まで）	19 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	8 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	0 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	いいえ（海外のメイン試験の終了に伴い投与 36 週時点で試験を終了した）
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	（投与期間；253 日）
再燃時のプレドニゾン投与量	（0 mg/日）
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	-

Prednisone 15 mg/day

		15	15	12.5	10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2	1	1	1											
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	…	24	…	27	…	32	…	36
AC-R	0	0		0		0				0				0				0				0		0		0		0		0
AC-L	0	0		0		0				0				0				0				0		0		0		0		0
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+				0.5+				0.5+		0.5+		0.5+		0.5+		0.5+
VH-L	0.5+	0.5+		0.5+		0.5+				0.5+				0.5+				0.5+				0.5+		0.5+		0.5+		0.5+		0.5+
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No				No				No		No		No		No		No
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No				No				No		NO		No		No		No
BCVA-R	76	76		76		75				72				74				75				68		73		73		74		78
BCVA-L	76	75		76		76				73				72				78				75		77		76		75		76

Completed

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
尿路感染	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
眼乾燥（両眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
結膜炎（両眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
右膝挫傷	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
角膜びらん（両眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	
右肩関節周囲炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**2401055**（性別，年齢，体重；女性，57 歳，56kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	特発性ぶどう膜炎
罹患期間（診断からベースライン時まで）	20 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	1 ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	10 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	2

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 － 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
再燃までの期間	85 日
再燃時のプレドニゾン投与量	2 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	BCVA

Prednisone 15 mg/day

		15	15	12.5	10	7.5	5	5	4	4	3	3	2	2								
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0	0		0		0				0				0								
AC-L	0	0		0		0				0				0								
VH-R	0	0		0		0.5+				0.5+				0.5+								
VH-L	0	0		0		0.5+				0.5+				0.5+								
CR/RVL-R	No	No		No		No				No				No								
CR/RVL-L	No	No		No		No				No				No								
BCVA-R	79	82		85		84				82				71								
BCVA-L	59	61		59		60				48				38								
														TF								

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
眼そう痒症（両眼）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	軽度	いいえ	関連なし	関連なし	

被験者識別コード	**2401150**（性別，年齢，体重；男性，29 歳，98kg）
治験薬の投与（アダリムマブ又はプラセボ）	プラセボ
ぶどう膜炎のタイプ	汎ぶどう膜炎
診断（原疾患）	フォークト・小柳・原田病
罹患期間（診断からベースライン時まで）	9 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最初の来院日（スクリーニング）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
罹患の眼（右眼，左眼，又は両眼）	両眼
最後の再燃からの経過期間	2 ヵ月（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
最後の再燃時のプレドニゾン投与量	10 mg/日
最後 12 ヵ月における再燃回数	4

注；期日（月日）不明の場合，「日」不明は“1”日，「月日」不明は“1”月“1”日として期間（日数又は月数）を算出した。

有効性評価（再燃の有無）

再燃の有無（はい又はいいえ）	はい
ベースライン － 治験終了 / 中止時来院	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 － 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
再燃までの期間	29 日
再燃時のプレドニゾン投与量	5 mg/日
組入れ時に該当した基準	AC ≤ 0.5+, VH ≤ 0.5+, No CR/RVL
再燃と判断した基準	AC, BCVA

Prednisone 10 mg/day

		10	10	7.5	5	5															
Week (880)	SC	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	···	20	···	24
AC-R	0.5+	0.5+		2+		3+															
AC-L	0.5+	0.5+		2+		2+															
VH-R	0.5+	0.5+		0.5+		1+															
VH-L	0.5+	0.5+		0.5+		1+															
CR/RVL-R	No	No		No		No															
CR/RVL-L	No	No		No		No															
BCVA-R	69	68		61		30															
BCVA-L	68	69		70		61															
						TF															

-R：右
-L：左

AC： 前房内細胞（のグレード）
VH： 硝子体混濁（のグレード）
CR/RVL：（炎症性の）脈絡網膜病変 / 網膜血管病変
BCVA： 最高矯正視力

SC：スクリーニング
BL：ベースライン
TF：再燃

有害事象（徴候・症状・疾患）

有害事象	発現日	消失日	重症度	重篤	治験責任医師の判断		備考
					アダリムマブ / プラセボ	プレドニゾン	
-	-	-	-	-	-	-	-

TABLE 14.2__152.5.J

TIME TO TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 - PRIMARY ANALYSIS
COUNTRY=JAPAN (ONLY IN SUBJECTS WITH TYPE OF UVEITIS=PANUVEITIS)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET)

TREATMENT	N	FAILURE N	FAILURE (%)	CENSORED N	CENSORED (%)	TIME TO FAILURE (MONTHS) 25TH	MEDIAN	75TH	HAZARD RATIO$	CI 95%#
ADALIMUMAB	5	5	(100)	0		2.5	4.6	4.8		
PLACEBO	8	6	(75.0)	2	(25.0)	1.4	2.8	*		
TOTAL	13	11	(84.6)	2	(15.4)	1.4	2.8	4.8	0.82	(0.24, 2.80)

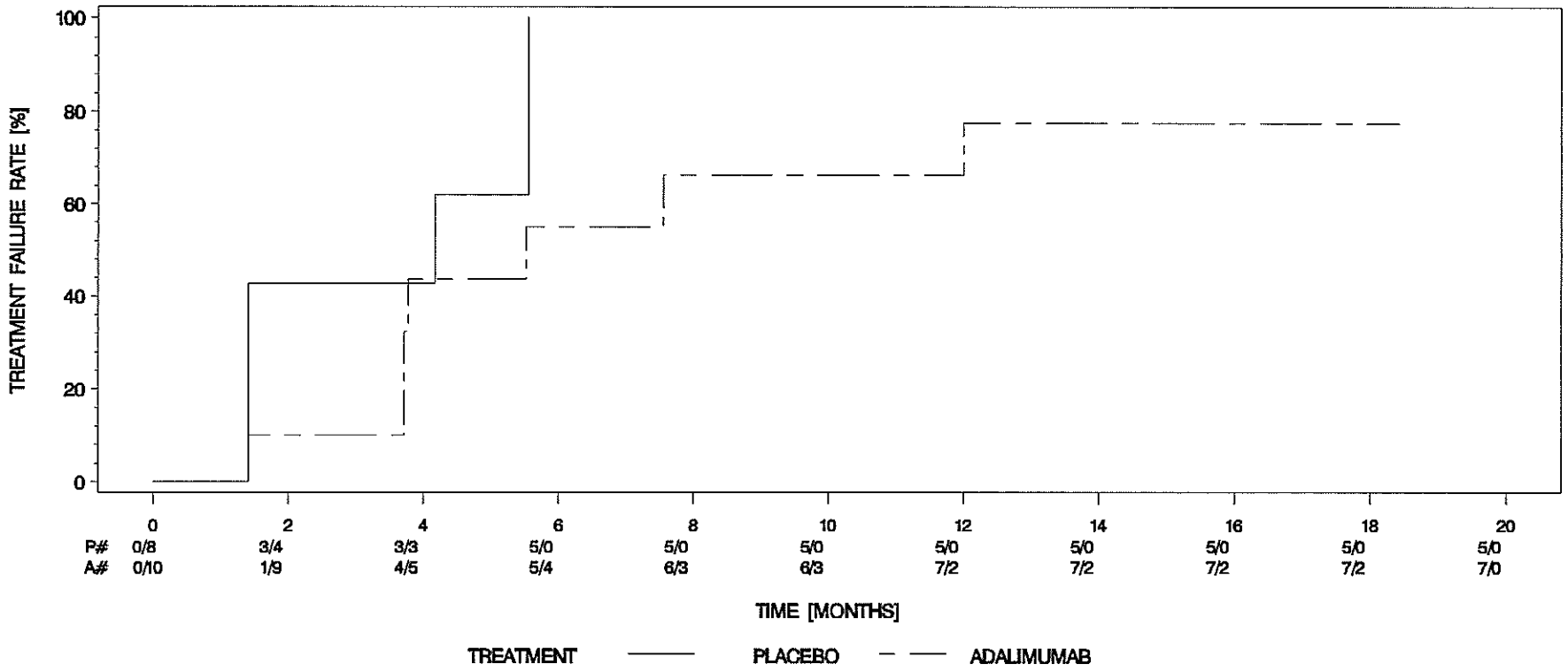
NOTE: TREATMENT FAILURE AT OR AFTER WEEK 6 WAS COUNTED AS EVENT. DROP OUTS DUE TO REASONS OTHER THAN TREATMENT FAILURE WERE CENSORED AT THE TIME OF DROPPING OUT.
$ HAZARD RATIO OF ADALIMUMAB VS PLACEBO FROM PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION WITH TREATMENT AS FACTOR.
# 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR HAZARD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

Program Source Code: [redacted]

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）

[redacted]
ADALIMUMAB (UVEITIS)
STUDY M10-877
R&D/14/0730- CLINICAL/STATISTICAL
FIGURE PAGE 1 OF 1

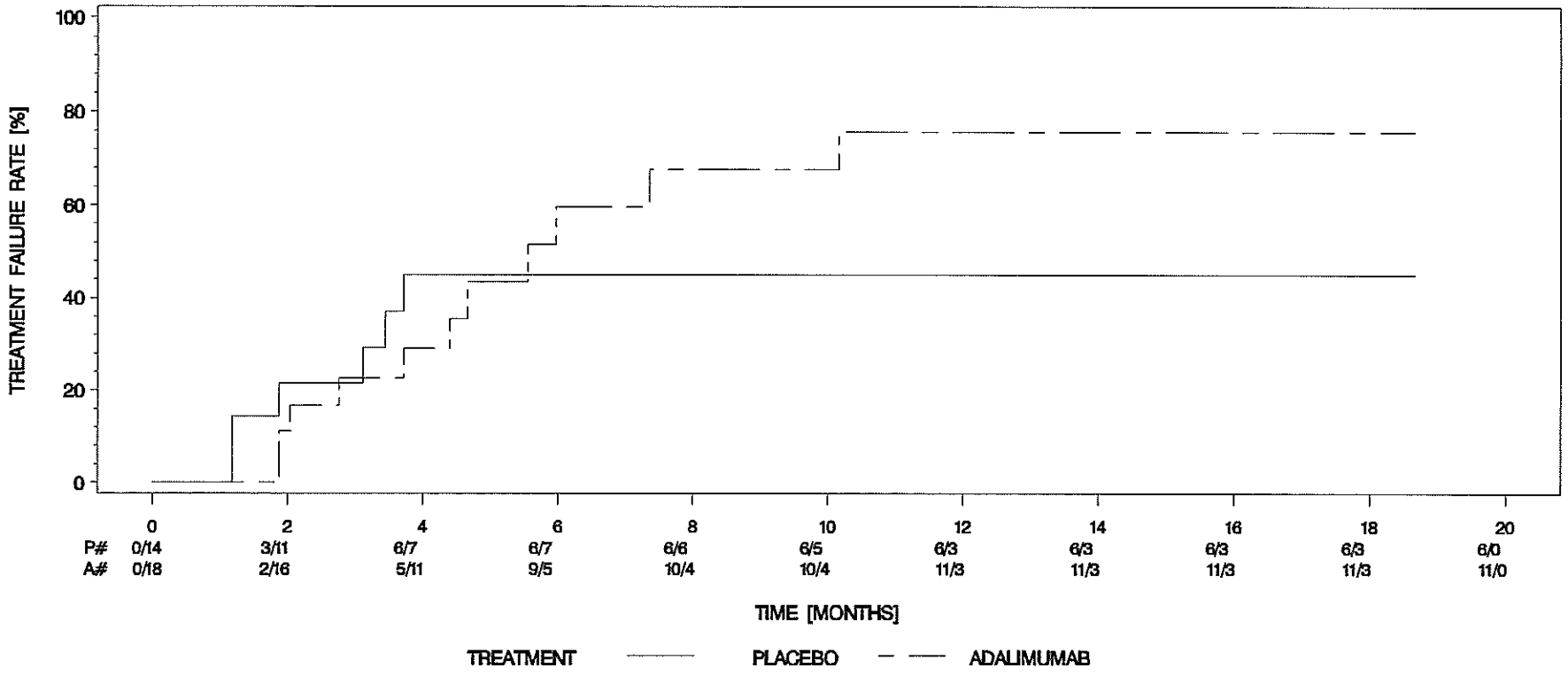
FIGURE 14.2__10.1.1.4.17.M
KAPLAN-MEIER CURVE TIME TO TREATMENT FAILURE ON OR AFTER WEEK 6
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=SARCOID)



NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)
Program Source Code: [redacted]

[redacted]
ADALIMUMAB (UVEITIS)
STUDY M10-880
R&D/14/0198- CLINICAL/STATISTICAL
FIGURE PAGE 1 OF 1

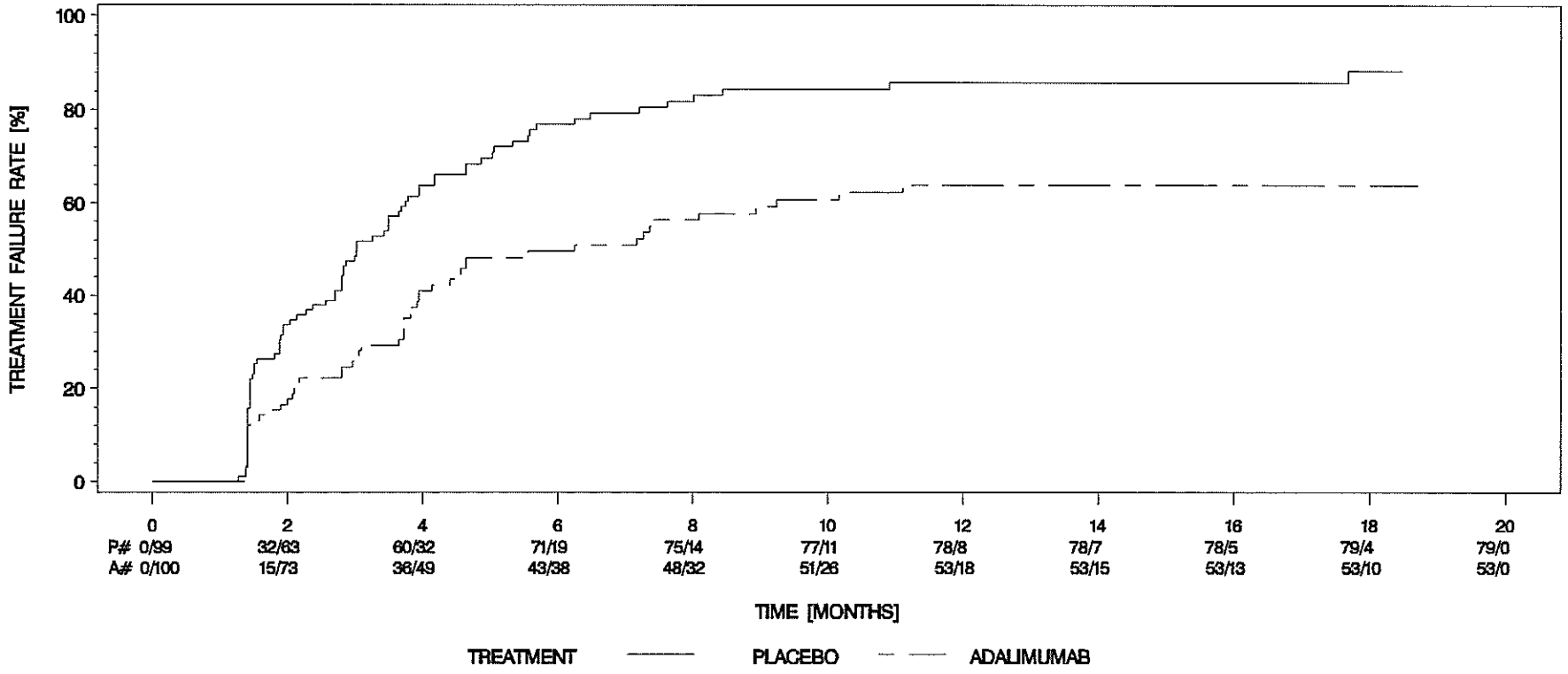
FIGURE 14.2__10.1.1.4.17.M
KAPLAN-MEIER CURVE TIME TO TREATMENT FAILURE ON OR AFTER WEEK 2
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET, SUBGROUP: DIAGNOSIS=SARCOID)



NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)
Program Source Code: [redacted]

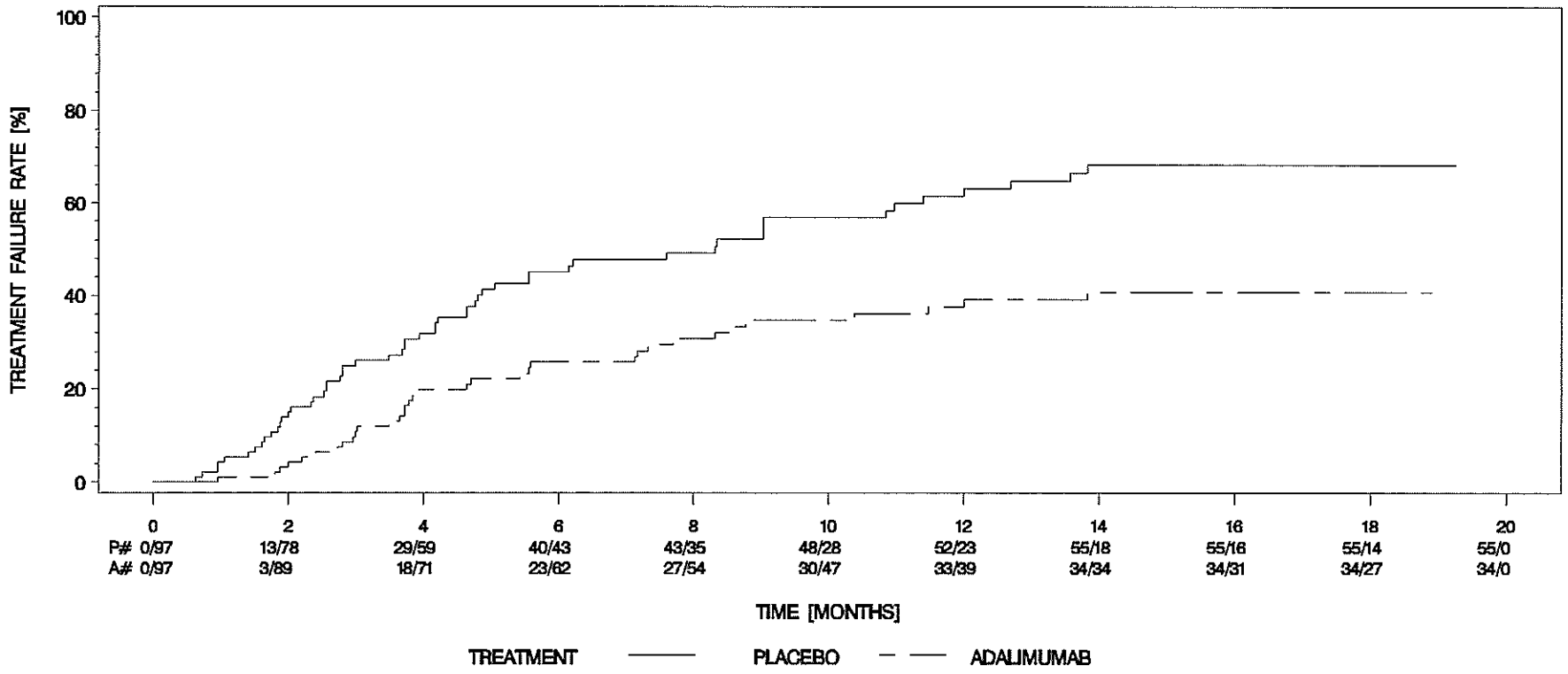
[redacted]
ADALIMUMAB (UVEITIS)
STUDY M10-877
R&D/15/0714- CLINICAL/STATISTICAL

FIGURE 14.2__152.1.M
KAPLAN-MEIER CURVE TIME TO TREATMENT FAILURE ON OR AFTER WEEK 6 - PRIMARY ANALYSIS
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN (ONLY IN SUBJECTS WITHOUT DIAGNOSIS OF UVEITIS=SARCOID)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET)



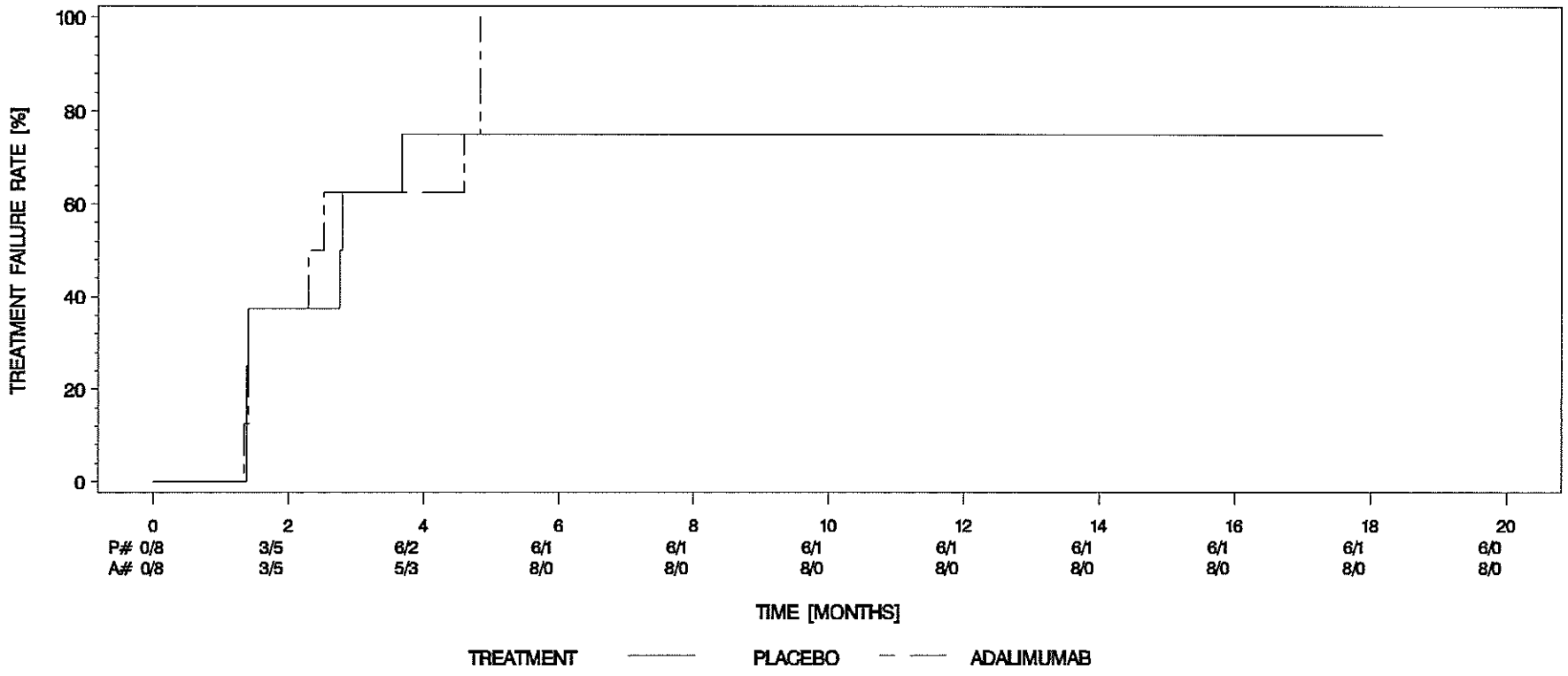
NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)
Program Source Code: [redacted]

FIGURE 14.2__104.1.M
KAPLAN-MEIER CURVE TIME TO TREATMENT FAILURE ON OR AFTER WEEK 2 - PRIMARY ANALYSIS
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN (ONLY IN SUBJECTS WITHOUT DIAGNOSIS OF UVEITIS=SARCOID)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET)



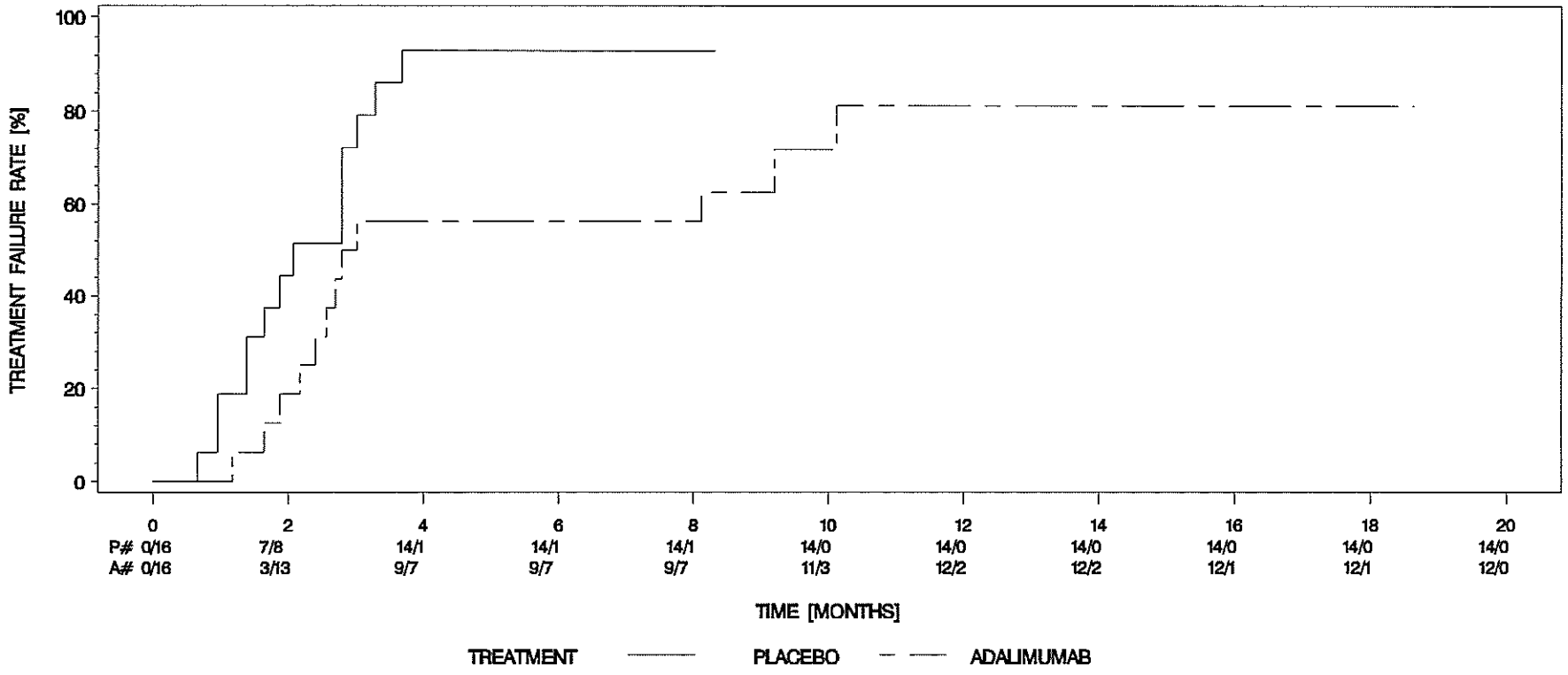
NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)
Program Source Code: [redacted]

FIGURE 14.2__1.1.4.J
KAPLAN-MEIER CURVE TIME TO TREATMENT FAILURE ON OR AFTER WEEK 6 - PRIMARY ANALYSIS
COUNTRY=JAPAN
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET)



NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)
Program Source Code: [redacted]

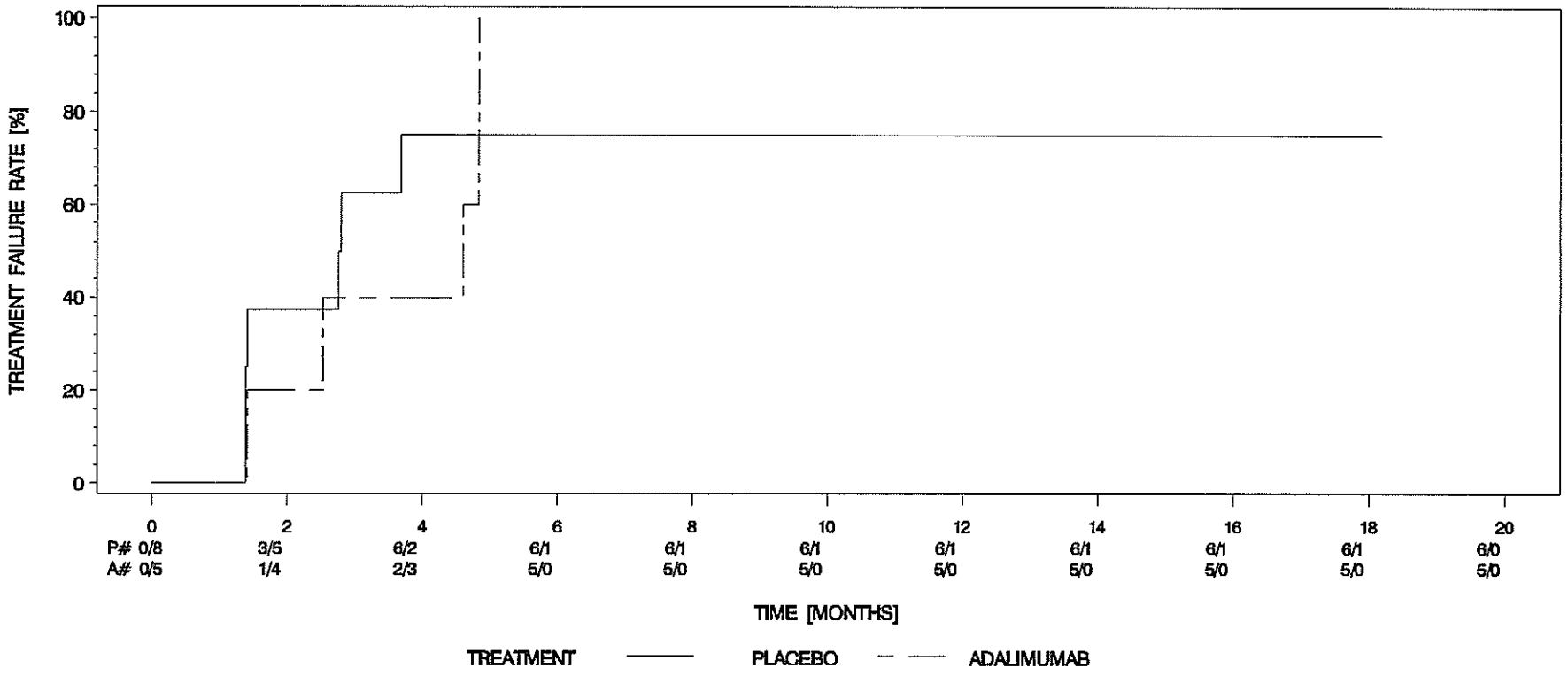
FIGURE 14.2__1.1.4.J
KAPLAN-MEIER CURVE TIME TO TREATMENT FAILURE ON OR AFTER WEEK 2 - PRIMARY ANALYSIS
COUNTRY=JAPAN
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET)



NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)
Program Source Code: [redacted]

[redacted]
ADALIMUMAB (UVEITIS)
STUDY M10-877
R&D/15/0714- CLINICAL/STATISTICAL

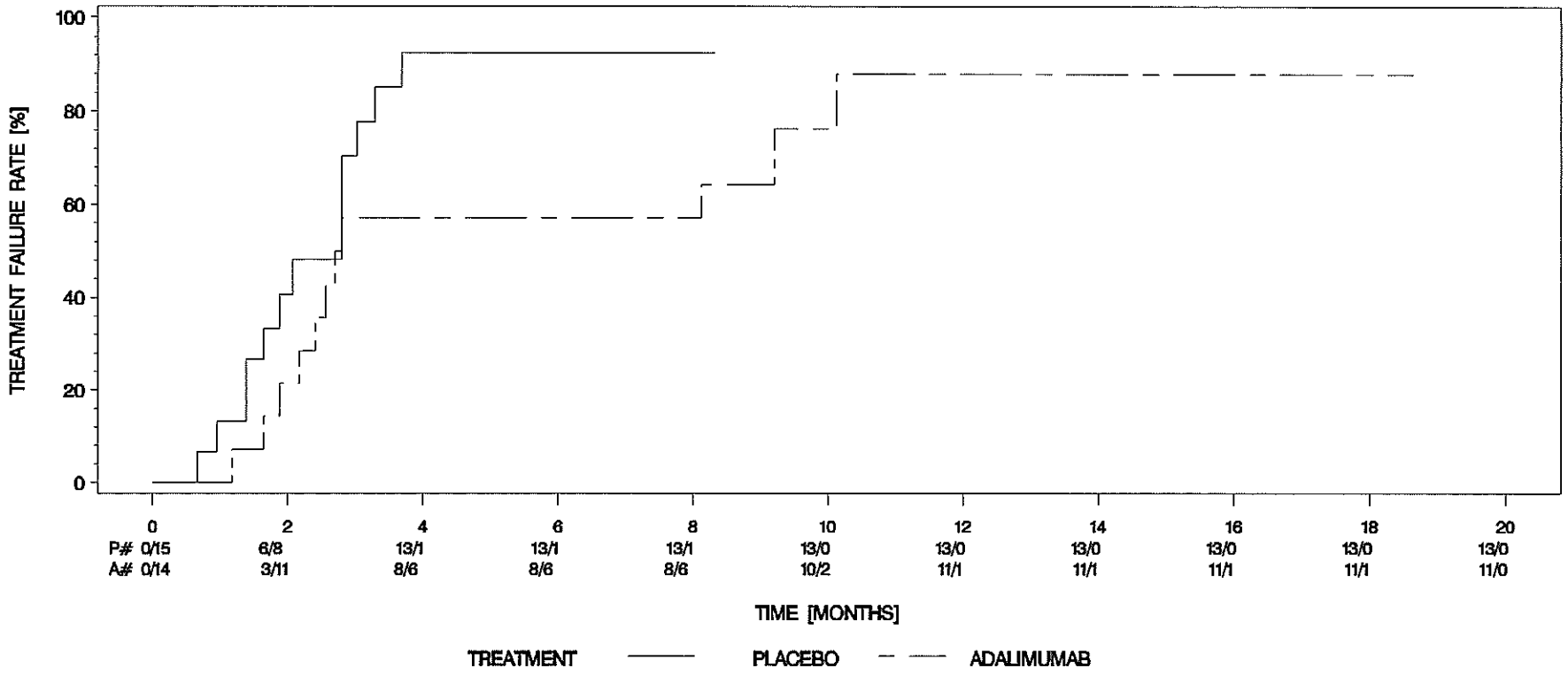
FIGURE 14.2__152.2.J
KAPLAN-MEIER CURVE TIME TO TREATMENT FAILURE ON OR AFTER WEEK 6 - PRIMARY ANALYSIS
COUNTRY=JAPAN (ONLY IN SUBJECTS WITH TYPE OF UVEITIS=PANUVEITIS)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET)



NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)
Program Source Code: [redacted]

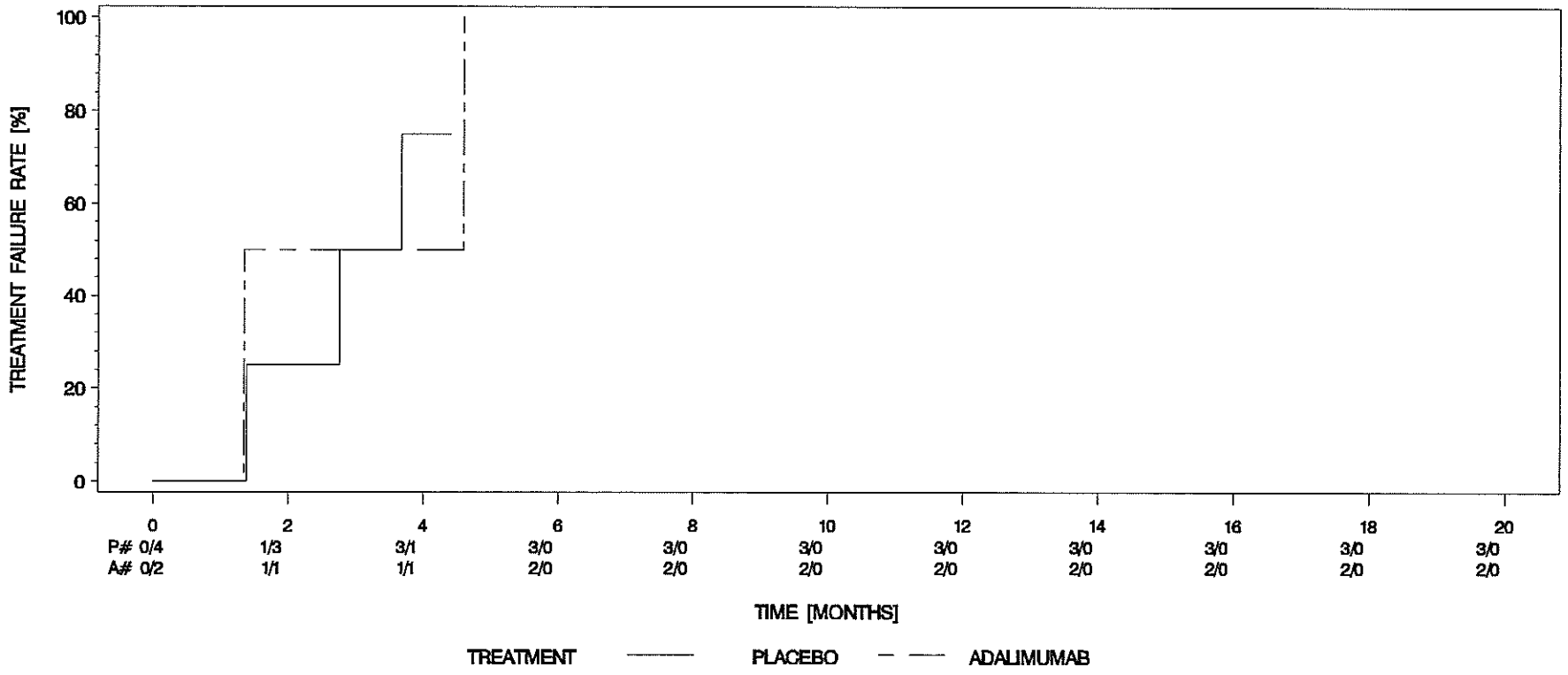
[redacted]
ADALIMUMAB (UVEITIS)
STUDY M10-880
R&D/15/0714- CLINICAL/STATISTICAL

FIGURE 14.2__104.2.J
KAPLAN-MEIER CURVE TIME TO TREATMENT FAILURE ON OR AFTER WEEK 2 - PRIMARY ANALYSIS
COUNTRY=JAPAN (ONLY IN SUBJECTS WITH TYPE OF UVEITIS=PANUVEITIS)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET)



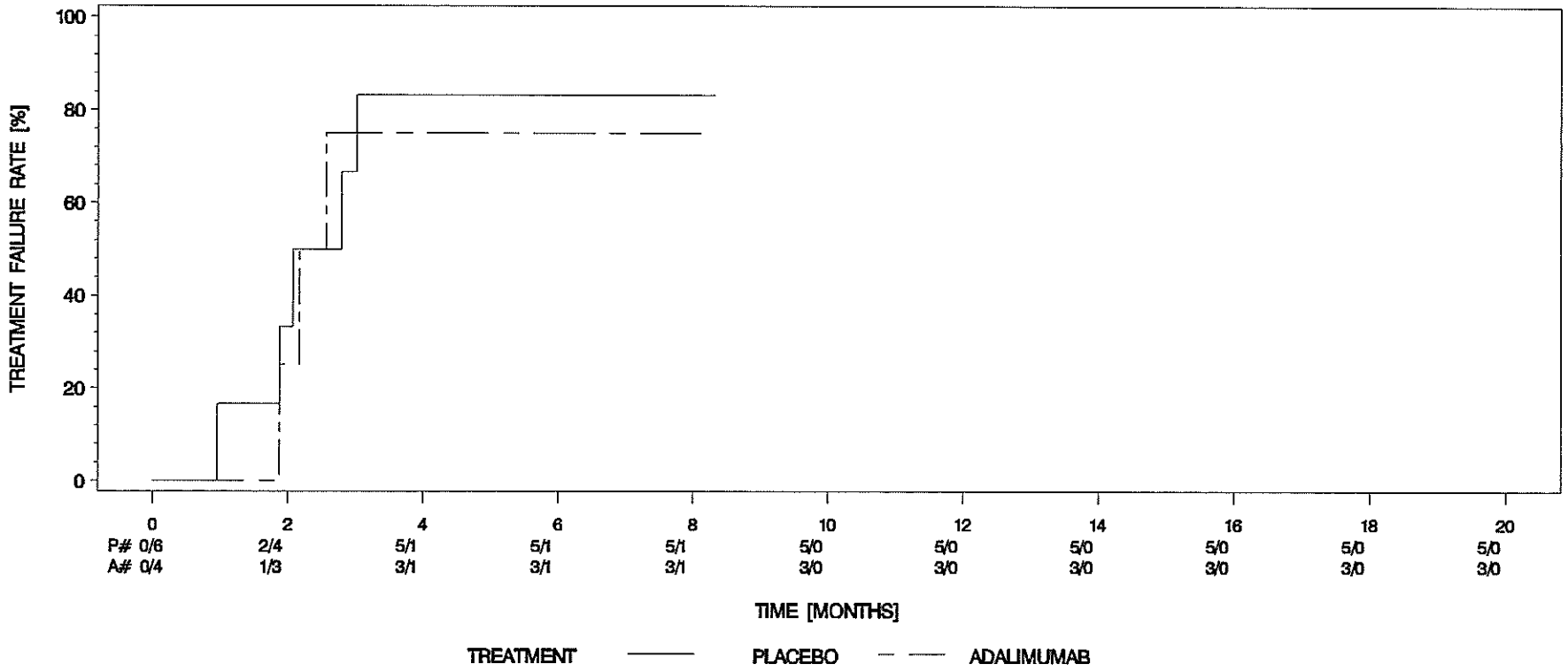
NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)
Program Source Code: [redacted]

FIGURE 14.2__152.3.J
KAPLAN-MEIER CURVE TIME TO TREATMENT FAILURE ON OR AFTER WEEK 6 - PRIMARY ANALYSIS
COUNTRY=JAPAN (ONLY IN SUBJECTS WITH DIAGNOSIS OF UVEITIS=SARCOID)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET)



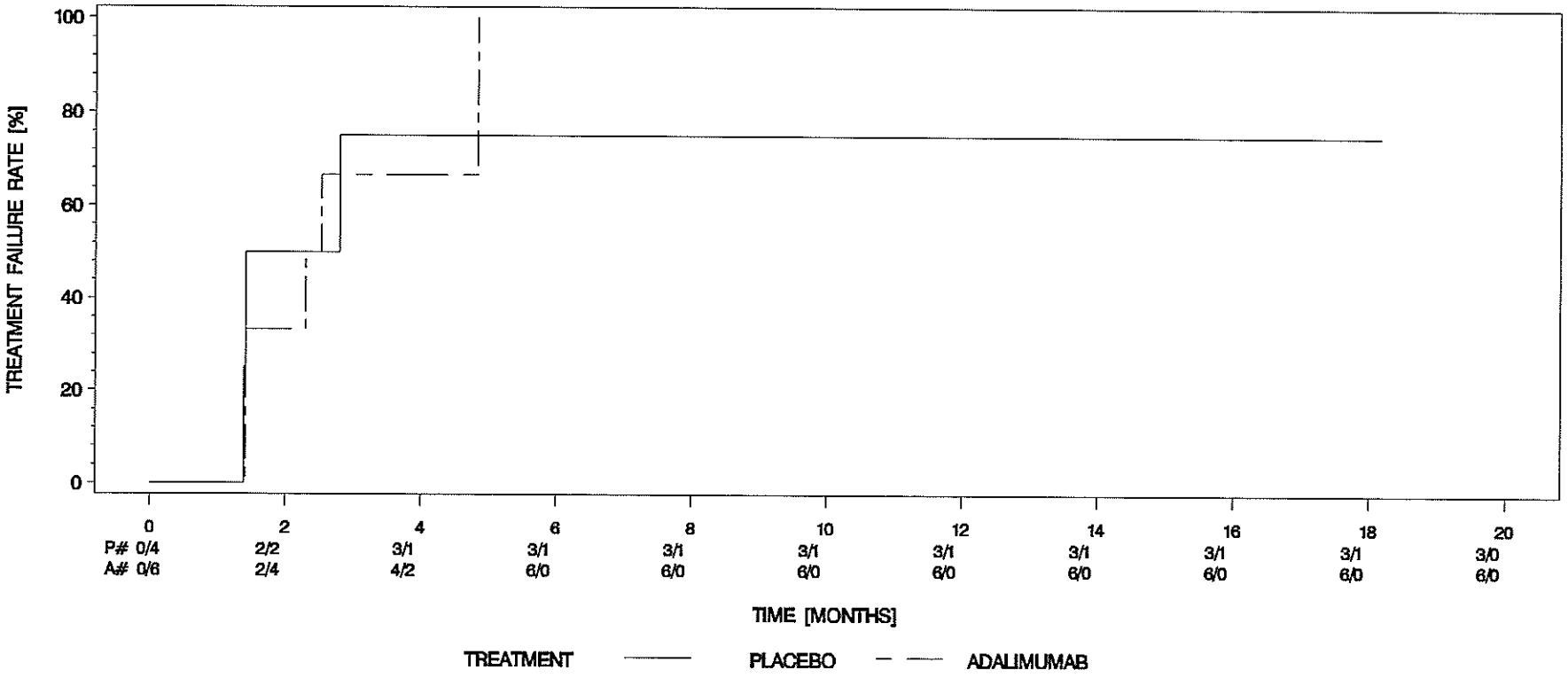
NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)
Program Source Code: [redacted]

FIGURE 14.2__104.3.J
KAPLAN-MEIER CURVE TIME TO TREATMENT FAILURE ON OR AFTER WEEK 2 - PRIMARY ANALYSIS
COUNTRY=JAPAN (ONLY IN SUBJECTS WITH DIAGNOSIS OF UVEITIS=SARCOID)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET)



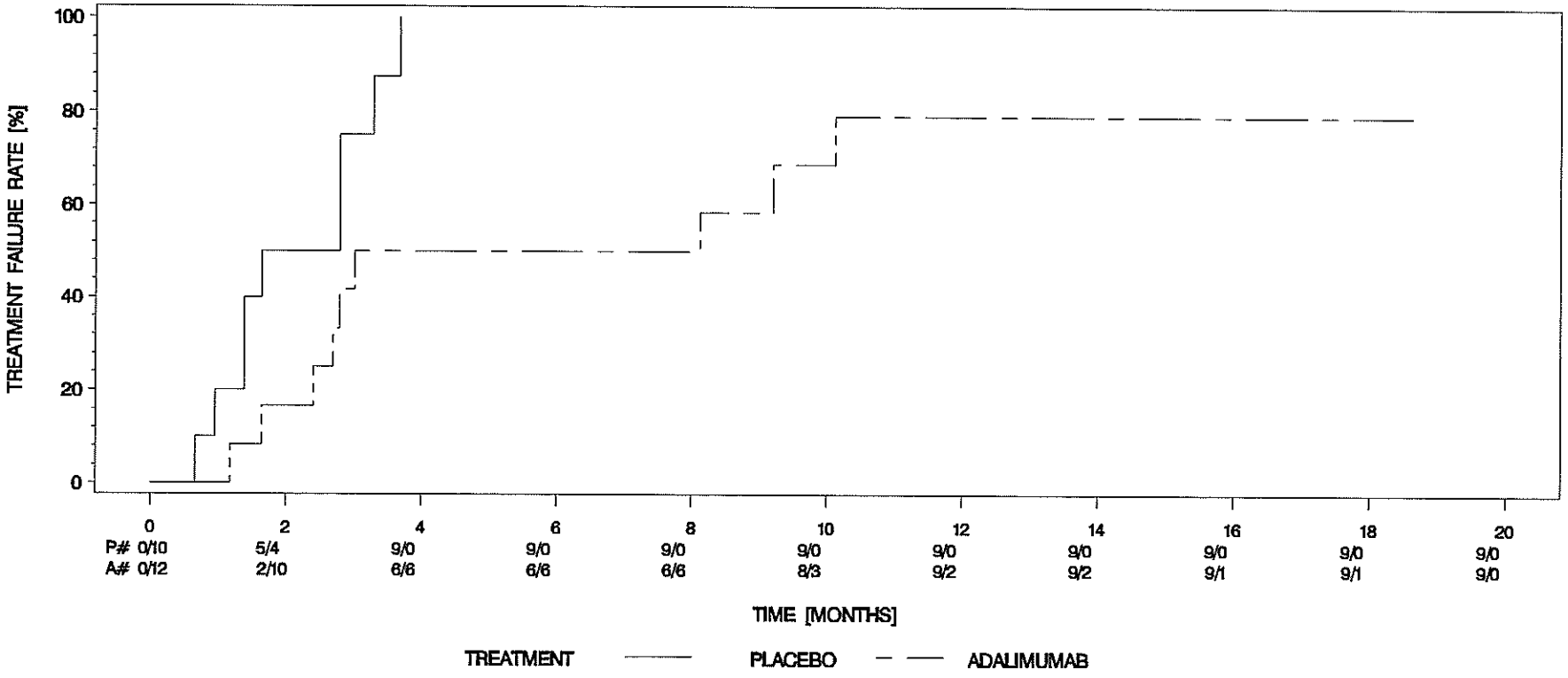
NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)
Program Source Code: [redacted]

FIGURE 14.2__152.4.J
KAPLAN-MEIER CURVE TIME TO TREATMENT FAILURE ON OR AFTER WEEK 6 - PRIMARY ANALYSIS
COUNTRY=JAPAN (ONLY IN SUBJECTS WITHOUT DIAGNOSIS OF UVEITIS=SARCOID)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET)



NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)
Program Source Code: [redacted]

FIGURE 14.2__104.4.J
KAPLAN-MEIER CURVE TIME TO TREATMENT FAILURE ON OR AFTER WEEK 2 - PRIMARY ANALYSIS
COUNTRY=JAPAN (ONLY IN SUBJECTS WITHOUT DIAGNOSIS OF UVEITIS=SARCOID)
(INTENT-TO-TREAT ANALYSIS SET)



NOTE: P# - PLACEBO (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK), A# - ADALIMUMAB (NUMBER OF EVENTS/NUMBER AT RISK)
Program Source Code: [redacted]

2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 被験者の内訳及び全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
2.7.4.2 有害事象 26
2.7.4.2.1 有害事象の解析 26
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 37
2.7.4.2.1.2 死亡 48
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 49
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 53
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 53
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 87
2.7.4.3 臨床検査値の評価 87
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 92
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 93
2.7.4.5.1 内因性要因 93
2.7.4.5.2 外因性要因 94
2.7.4.5.3 薬物相互作用 94
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 94
2.7.4.5.5 過量投与 95
2.7.4.5.6 薬物乱用 95
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 95
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 95
2.7.4.6 市販後データ 95
2.7.4.7 付録 100
2.7.4.7.1 付録 A 100

表一覧

表 2.7.4-1. 非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎成人患者を対象としたアダリムマブの臨床開発プログラム 6

表 2.7.4-2. 被験者の内訳（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 10
表 2.7.4-3. 被験者の内訳（ITT 解析対象集団；日本人サブ試験解析集団） 13
表 2.7.4-4. 曝露状況（プラセボ対照解析対象集団，併合解析集団） 14
表 2.7.4-5. 曝露状況（全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 15
表 2.7.4-6. 曝露状況（ITT 解析対象集団；日本人サブ試験解析集団） 17
表 2.7.4-7. 被験者の人口統計学的特性（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 18
表 2.7.4-8. 被験者の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団；M10-877 試験，日本人サブ試験解析集団） 22
表 2.7.4-9. 被験者の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団；M10-880 試験 日本人サブ試験解析集団） 24
表 2.7.4-10. 有害事象の概要（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 27
表 2.7.4-11. 有害事象の概要（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団での日本人集団） 30
表 2.7.4-12. M10-877 試験の日本人サブ試験での有害事象の概要（安全性解析対象集団，M10-877 試験の日本人サブ試験解析集団） 33
表 2.7.4-13. M10-880 試験の日本人サブ試験での有害事象の概要（安全性解析対象集団，M10-880 試験の日本人サブ試験解析集団） 36
表 2.7.4-14. プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた有害事象と曝露量で調整した発現率（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 38
表 2.7.4-15. プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で 5%以上の被験者で認められた有害事象の日本人集団での部分集団解析（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析での日本人集団） 45
表 2.7.4-16. アダリムマブ又はプラセボとの因果関係「関連あり」，「多分関連あり」及び「多分関連なし」と判断された有害事象の要約（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団での日本人集団） 46
表 2.7.4-17. プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で報告された重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 51
表 2.7.4-18. 特に注目すべき有害事象が認められた被験者の要約（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 55

表 2.7.4-19. 特に注目すべき有害事象が認められた被験者の要約（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団の日本人集団） 59
表 2.7.4-20. プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で 2 名以上に認められた感染症（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 63
表 2.7.4-21. いずれかの投与群で認められた感染症の要約（安全性解析対象集団；M10-877 試験及び M10-880 試験の日本人サブ試験解析集団） 67
表 2.7.4-22. 悪性腫瘍（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 69
表 2.7.4-23. プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で 2 名以上に認められたアレルギー反応（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 71
表 2.7.4-24. 脱髄疾患（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 74
表 2.7.4-25. 脱髄疾患が認められた被験者別の一覧（全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 75
表 2.7.4-26. MarketScan データから算出したぶどう膜炎患者での脱髄疾患及び視神経炎の発現率 77
表 2.7.4-27. ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおける，ぶどう膜炎患者での脱髄疾患及び視神経炎の発現率（全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 77
表 2.4.7-28. ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで生じたベースラインの MRI 検査に関する規定の相違 78
表 2.7.4-29. プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で 2 名以上に認められた注射部位反応（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 81
表 2.7.4-30. 治験依頼者の医学専門家によりによりぶどう膜炎と関連する有害事象と判定され，プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で 2 名以上に認められた事象（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 84
表 2.7.4-31. PCS 基準に該当する肝機能検査値の発現被験者数及び発現率（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団） 89

略語集

略語	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）
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
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
ISS	Integrated Summary of Safety	–
CTC	Common Terminology Criteria	有害事象共通用語規準
ITT	Intent to Treat	Intent-to-Treat
SD	Standard Deviation	標準偏差
PYs	Patient-years	人年
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
HSTCL	Hepatosplenic T-cell lymphoma	肝脾 T 細胞リンパ腫
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像法
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
RPLS	Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
MS	Multiple sclerosis	多発性硬化症
AS	Ankylosing Spondylitis	強直性脊椎炎
DM	Double-masked	二重盲検
OL	Open Label	非盲検
POST	Posttreatment	投与終了後
SGPT	Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
PCS	Potentially Clinically Significant	臨床的に意義のある
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限
SGOT	Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
UC	Ulcerative Colitis	潰瘍性大腸炎
JIA	Juvenile Idiopathic Arthritis	若年性特発性関節炎
CD	Crohn's Disease	小児クローン病
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

臨床的安全性の概要（以下「本概要」）に示すデータに基づき，活動性又は非活動性かつ非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎を有する成人患者に対するアダリムマブの安全性を評価した。その結果，アダリムマブの安全性が裏付けられるとともに，ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブの安全性プロファイルは，アダリムマブで既に承認されている適応症で確立されている安全性プロファイルと同様であることが示された。

ぶどう膜炎を有する患者を対象としたアダリムマブの臨床開発プログラムでは，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）を評価した。これらの試験は，米国，カナダ，欧州，イスラエル，オーストラリア及びラテンアメリカで実施された（表 2.7.4-1）。その他に，国内の施設に組入れられた被験者を対象に，M10-877 試験及び M10-880 試験のサブ試験を実施した。このプラセボ対照試験及びその日本人サブ試験に参加した被験者は，非盲検継続投与試験である M11-327 試験に任意での移行が可能であった。M10-877 試験及び M10-880 試験並びにその日本人サブ試験は完了している。実施中の非盲検継続投与試験（M11-327 試験）について，申請時の本概要ではデータカットオフ日を 2015 年 4 月 30 日として作成し提出した。更に，データカットオフ日を 2015 年 8 月 31 日に設定し，本概要の安全性データを更新した（以下，本概要における記載は更新データに基づき改訂した）。

上記 3 試験（詳細は表 2.7.4-1 を参照）は，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（以下「ICH」）のガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）のガイドラインを遵守して実施された。当該医薬品の適切なデータパッケージを構成するため，米国食品医薬品局（FDA），欧州医薬品庁（EMA）及び医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）などの規制当局のガイダンス及び科学的助言を参考に開発計画を策定した。

表 2.7.4-1. 非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎成人患者を対象としたアダリムマブの臨床開発プログラム

試験番号	試験の目的	試験デザイン及び対照薬の種類	治験薬；投与方法；投与経路	予定被験者数 / 登録被験者数	対象疾患	投与期間	試験の状況；報告書の種類
			ランダム化試験				
M10-877 (VISUAL I) [日本人サブ試験] (5.3.5.1-1)	有効性及び安全性	日本におけるサブ試験を含むランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験	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 週からアダリムマブ 40 mg を隔週で皮下投与，又はアダリムマブと外観上識別不能なプラセボをアダリムマブと同様に投与した。	266/239 [32/16]	活動性かつ非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の治療に高用量の副腎皮質ステロイド（以下「ステロイド」）が必要な成人患者	最長 80 週間	完了； 総括報告書
M10-880 (VISUAL II) [日本人サブ試験] (5.3.5.1-2)	有効性及び安全性	日本におけるサブ試験を含むランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験	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 週からアダリムマブ 40 mg を隔週で皮下投与，又はアダリムマブと外観上識別不能なプラセボをアダリムマブと同様に投与した。	250/261 [30/32]	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，疾患活動性を示していない状態を維持するため，プレドニゾン 10 mg/日以上（又はステロイド経口剤相当）のステロイド経口剤の長期投与が必要な患者	最長 80 週間	完了； 総括報告書

試験番号	試験の目的	試験デザイン及び対照薬の種類	治験薬；投与方法；投与経路	予定被験者数 / 登録被験者数	対象疾患	投与期間	試験の状況；報告書の種類
非盲検継続投与試験							
M11-327 (VISUAL III)	長期投与時の安全性及び有効性	非盲検，多施設共同試験	アダリムマブ 40 mg を隔週で皮下投与	400/423	M10-877 試験又は M10-880 試験に組入れられ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患者のうち，治療不成功（以下「再燃」）の基準に合致したために試験を中止した患者，治験全体の終了時まで参加を継続中であった患者，又は治験全体の中止時まで参加を継続中であった患者	2018 年に完了予定	実施中；総括報告書（試験完了時に提出予定）

2 つの第 III 相試験は，ほぼ同じ試験デザインであったが，重要な組入れ基準及びベースラインの疾患活動性が異なっていた。両試験とも，試験期間をとおして有害事象，身体所見，バイタルサイン及び臨床検査値から安全性を評価した。

本概要では，以下の併合解析対象集団を用いた。

- プラセボ対照解析対象集団（N＝500）：M10-877 試験又は M10-880 試験及びその日本人サブ試験でアダリムマブ群（N＝250）又はプラセボ群（N＝250）にランダム割付けされ，二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与されたすべての国の被験者。本解析対象集団を対象に，M10-877 試験及び M10-880 試験の二重盲検でデータを収集してアダリムマブ群の安全性プロファイルを評価し，プラセボ群と比較した。
- 全アダリムマブ解析対象集団（N＝464）：アダリムマブを（二重盲検下又は非盲検下で）1 回以上投与されたすべての国の被験者。本解析対象集団を対象に，M10-877 試験，M10-880 試験又は M11-327 試験の初回投与日から最終観察日までの安全性データを収集し，この 3 試験でアダリムマブを投与された全被験者の長期投与時の安全性データを評価した。

本概要では，上記の解析対象集団に加え，M10-877 試験及び M10-880 試験での日本人サブ試験の結果を個々の試験別に日本人サブ試験解析集団として示す（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団のような併合解析集団ではない）。日本人サブ試験は，以下に示す解析集団として示した（日本人サブ試験の詳細を，M10-877 試験及び M10-880 試験の治験総括報告書の統計解析計画書の Appendix 16.1__9.1 に示した）。

本概要では，すべての治験実施国の安全性データを評価している。解析の結果は投与群別に集計し，必要な場合には全解析対象集団の全投与群を併合した結果（「全体」の結果）も示した。

- 日本人 Intent-to-Treat（以下「ITT」）解析対象集団：国内の施設で募集されランダム割付けされた被験者（被験者の内訳，人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性のみ）
- 日本人安全性解析対象集団：国内で募集され治験薬を 1 回以上投与された被験者

有害事象に関する要約 / 解析はすべて，評価期間中に発現した有害事象のみを集計対象とした。評価期間中に発現した有害事象（以下「有害事象」）の定義は，以下のとおりである。

- プラセボ対照解析対象集団：初回投与日から以下の時点までに発現又は悪化したすべての事象。
  - 非盲検継続投与試験に移行した被験者の場合は，継続投与試験における非盲検治験薬の初回投与日まで，又は二重盲検治験薬の最終投与後 70 日目まで（いずれか早い方）
  - 非盲検継続投与試験に移行しなかった被験者の場合は，二重盲検治験薬の最終投与後 70 日目まで

- 全アダリムマブ解析対象集団：アダリムマブ初回投与時から治験薬最終投与後 70 日目（アダリムマブの消失半減期の 5 倍）まで，又は M11-327 試験のデータカットオフ日まで（いずれか早い方）に発現又は悪化したすべての事象。

有害事象，治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連あり」又は「関連あり」と判断された有害事象，ぶどう膜炎関連の有害事象，高度の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，特に注目すべき有害事象及び死亡に至った有害事象について，器官別大分類及び基本語別の要約を作成した。有害事象の集計には，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）バージョン 17.1 の器官別大分類及び基本語を使用した。

器官別大分類及び基本語別の有害事象の部分集団解析及び併合解析集団での日本人集団の定義は Integrated Summary of Safety（以下「ISS」）の統計解析計画書 Appendix B の 7.7.7 項に示した。

また，投与した全被験者を対象に，ベースライン以降に認められた臨床検査値の正常範囲からの変動及びバイタルサインの平均変化量を要約した。一部の検査項目については，有害事象共通用語規準（以下「CTC」）でグレード 3 以上に該当する臨床検査値が認められた全被験者の一覧を作成した。

2.7.4.1.2 被験者の内訳及び全般的な曝露状況

<u>併合解析集団</u>

プラセボ対照解析対象集団において，中止した被験者（すなわち，治療不成功［以下「再燃」］以外の理由で中止した被験者）の数は，アダリムマブ群とプラセボ群で同程度であった。多く報告された中止理由は，アダリムマブ群及びプラセボ群ともに有害事象であった。効果不十分で試験を中止した被験者の数は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より少なかった。ただし，アダリムマブ群及びプラセボ群ともに，全体的な中止率は低かった（表 2.7.4-2，図 2.7.4-1）。

表 2.7.4-2. 被験者の内訳（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

項目	プラセボ対照解析対象集団			全アダリムマブ解析対象集団
	プラセボ N = 250	アダリムマブ N = 250	合計 N = 500	アダリムマブ (N = 464)
試験中止の有無				
中止	26 (10.4)	33 (13.2)	59 (11.8)	165 (35.6)
完了	224 (89.6)	217 (86.8)	441 (88.2)	9 (1.9)
継続中				290 (62.5)
中止理由[a]：				
有害事象	10 (4.0)	21 (8.4)	31 (6.2)	75 (16.2)
効果不十分	6 (2.4)	1 (0.4)	7 (1.4)	32 (6.9)
同意撤回	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)	20 (4.3)
追跡不能	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)	10 (2.2)
その他	8 (3.2)	7 (2.8)	15 (3.0)	51 (11.0)

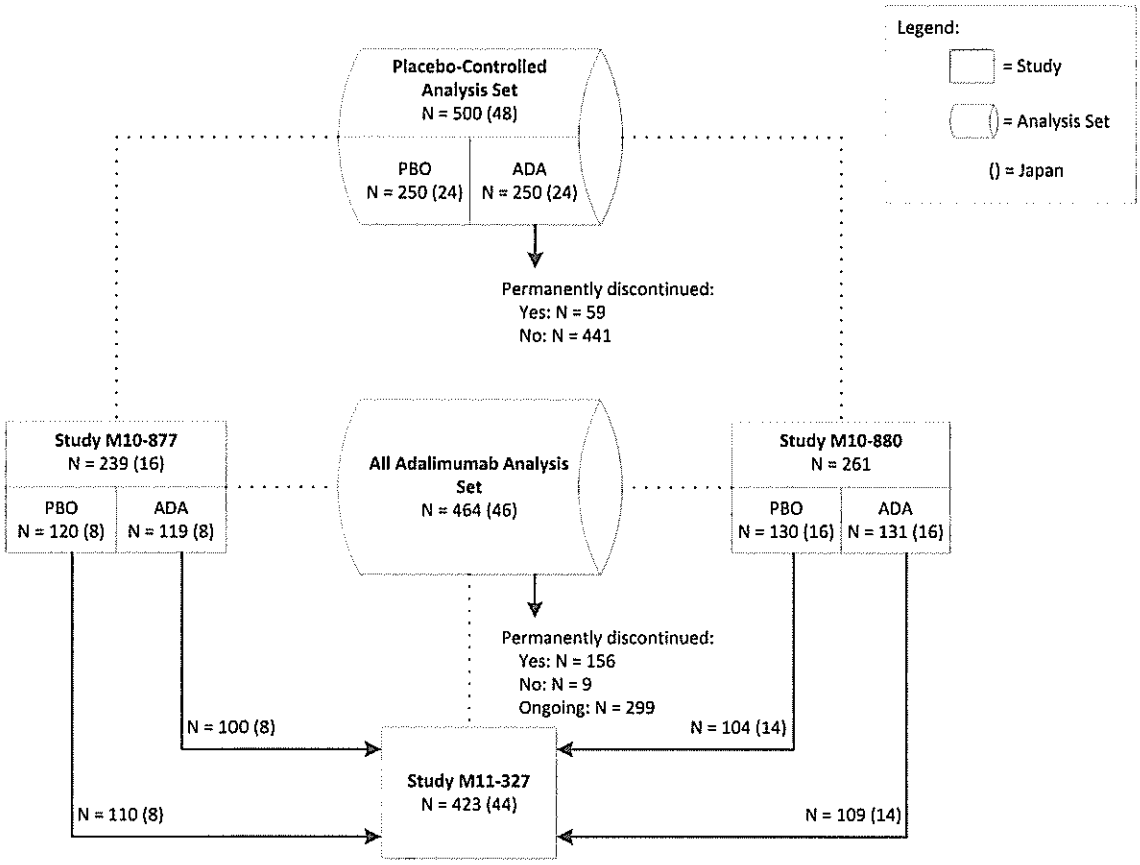
a. 再燃により中止した被験者番号 1120101，1120102，2050251 及び 2140261 では，中止に至った有害事象も認められた。これらの 4 名（アダリムマブ群：2 名，プラセボ群：2 名）は完了として扱われ，本表に示した有害事象による中止には含まなかった。

注： 中止した被験者から複数の中止理由が報告された場合は，各中止理由で集計した。したがって，各中止理由の被験者数を合計すると，全体の中止被験者数を上回る場合がある。

中止しなかった被験者には，1）再燃により中止した被験者，2）再燃と判定されず，投与 80 週時まで完了した被験者，及び 3）再燃の数が予定被験者数に達したため，試験終了となった被験者が含まれた。

相互参照：ISS（5.3.5.3-1）Table 2.1　2.1，Table 2.1　2.2，4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.1　2.2

図 2.7.4-1. 被験者の内訳（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）



ADA＝ アダリムマブ，PBO＝ プラセボ
相互参照：ISS（5.3.5.3-1）Table 2.1　2.1，Table 2.1　2.2

2015 年 8 月 31 日時点で，先行試験（M10-877 試験又は M10-880 試験及びその日本人サブ試験）を完了した被験者のうち 290 名が M11-327 試験（日本人サブ試験の 30 名を含む）を継続中である。

日本人サブ試験解析集団

M10-877 試験の日本人サブ試験では，活動性かつ非感染性の中間部，後部及び汎ぶどう膜炎を含むぶどう膜炎患者 16 名を登録し，国内の 7 施設でランダム割付けされた（日本人サブ試験）。国内の予定被験者数は 32 名であったが，メイン試験の再燃の目標被験者数を達成し，試験が完了したため，日本人サブ試験での登録は 16 名となった。そのため，日本人サブ試験では予定よりも少ない被験者数で完了した。

再燃による中止は 14 名で，アダリムマブ群は 8 名の全被験者及びプラセボ群は 8 名中 6 名であった。再燃により中止しなかった 2 名は，1 名が 80 週の投与を完了し，他の 1 名は再燃が目標数を達成したことによる中止であった。有害事象による中止は認められなかった。

M10-880 試験の日本人サブ試験では，非活動性かつ非感染性の中間部，後部及び汎ぶどう膜炎を含むぶどう膜炎患者 32 名を登録し，国内の 10 施設でランダム割付けされた。メイン試験での再燃の目標被験者数達成（目標被験者数 84–107 名；実際の被験者数：106 名）時の日本人サブ試験での再燃は 26 名であった。

いずれのサブ試験でも再燃にならず投与 80 週を完了した被験者又は再燃の目標被験者数の達成による試験の中止時の被験者を完了とした。主要評価項目は，M10-877 試験では投与 6 週及び M10-880 試験では投与 2 週以降の再燃までの期間であり，それぞれの試験で投与 6 週又は投与 2 週以降に治験実施計画書に既定した再燃により中止した場合，治験薬（アダリムマブ / プラセボ）投与を中止した被験者としなかった。

M10-880 試験で中止に至った被験者は 2 名（6.3%）に認められ，その内訳はアダリムマブ群 1 名及びプラセボ群 1 名であった。アダリムマブ群の 1 名は有害事象による中止であり，プラセボ群の 1 名は再燃基準を適切に評価されず継続試験に登録したことによる中止であった。投与 2 週より前に中止した被験者は認められなかった。

表 2.7.4-3. 被験者の内訳（ITT 解析対象集団；日本人サブ試験解析集団）

項目	M10-877 試験			M10-880 試験		
	ITT (n)			ITT (n)		
	プラセボ N = 8	アダリムマブ N = 8	合計 N = 16	プラセボ N = 16	アダリムマブ N = 16	合計 N = 32
投与 80 週を完了した被験者	1	0	1	0	1	1
投与 80 週に到達せず完了した被験者 [a]	1	0	1	1	2	3
再燃した被験者	6	8	14	14	12	26
	ITT (n, %)			ITT (n, %)		
中止（アダリムマブ／プラセボ）	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (6.3)
中止理由 [b]						
有害事象	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (3.1)
効果不十分	0	0	0	0	0	0
同意撤回	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0
その他 [c]	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (3.1)

a. 再燃の目標数に到達により中止した被験者数

b. 中止した被験者から複数の中止理由が報告された場合は，各中止理由で集計した。したがって，各中止理由の被験者数を合計すると，全体の中止被験者数を上回る場合がある。

c. 有害事象，効果不十分，同意撤回及び追跡不能を除く中止理由を「その他」とした。

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

プラセボ対照解析対象集団における治験薬の平均曝露期間は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より長かった（表 2.7.4-4）。曝露期間が 560 日を超えた被験者の数は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より多かった。プラセボ群で曝露期間が短かった原因は，試験開始後早期の時点で再燃と判定され，早期に投与を中止した被験者の数がアダリムマブ群よりプラセボ群で多かったためである。投薬遵守率の中央値は，アダリムマブ群及びプラセボ群ともに 90%を超えていた。

表 2.7.4-4. 曝露状況（プラセボ対照解析対象集団，併合解析集団）

曝露状況	プラセボ N = 250	アダリムマブ N = 250	合計 N = 500
総投与回数			
平均値 ± SD	14.1 ± 11.72	18.7 ± 13.54	16.4 ± 12.86
中央値 (最小値–最大値)	10.0 (2.0–42.0)	13.5 (2.0–43.0)	11.0 (2.0–43.0)
投薬遵守率 (%)			
平均値 ± SD	92.2 ± 7.44	92.8 ± 9.41	92.5 ± 8.48
中央値 (最小値–最大値)	93.8 (56.9–116.7)	95.2 (20.1–102.9)	94.2 (20.1–116.7)
投与期間 (日)			
平均値 ± SD	175.0 ± 165.57	241.6 ± 191.07	208.3 ± 181.68
中央値 (最小値–最大値)	105.0 (6–585)	166.5 (14–576)	132.5 (6–585)
曝露期間 (日) (n[%])			
1–28	13 (5.2)	8 (3.2)	21 (4.2)
29–56	50 (20.0)	33 (13.2)	83 (16.6)
57–112	67 (26.8)	44 (17.6)	111 (22.2)
113–168	37 (14.8)	41 (16.4)	78 (15.6)
169–224	20 (8.0)	21 (8.4)	41 (8.2)
225–280	15 (6.0)	17 (6.8)	32 (6.4)
281–336	7 (2.8)	13 (5.2)	20 (4.0)
337–392	6 (2.4)	12 (4.8)	18 (3.6)
393–448	5 (2.0)	5 (2.0)	10 (2.0)
449–504	3 (1.2)	8 (3.2)	11 (2.2)
505–560	14 (5.6)	15 (6.0)	29 (5.8)
≥ 561	13 (5.2)	33 (13.2)	46 (9.2)
人年	119.8	165.4	285.1

相互参照：ISS（5.3.5.3-1）Table 2.3 1.1.1，Table 2.3 1.2.1

全アダリムマブ解析対象集団におけるアダリムマブの平均曝露期間は 89.6 週間であった（表 2.7.4-5）。アダリムマブの曝露期間は，394 名が 24 週間を超え，335 名が 48 週間を超え，38 名（8.2%）が 192 週間を超えた。ぶどう膜炎に対するアダリムマブの臨床開発プログラムにおいて曝露期間が 6 ヵ月超及び 1 年超であった被験者数は，致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される医薬品に関する ICH ガイドラインで推奨されている被験者数（すなわち，6 ヵ月間の投与で 300–600 名，1 年間の投与で 100 名）を満たしている。全アダリムマブ解析対象集団における累積曝露量は 796.9 人年であった。全アダリムマブ解析対象集団における投薬遵守率の中央値は約 97%であった。

表 2.7.4-5. 曝露状況（全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

曝露状況	アダリムマブ (N = 464)
投与回数	
平均値 ± SD	45.1 ± 29.89
中央値 (最小値 – 最大値)	39.0 (1.0–130.0)
投薬遵守率 (%)	
平均値 ± SD	93.1 ± 11.73
中央値 (最小値 – 最大値)	97.0 (16.5–103.7)
投与期間 (週)	
平均値 ± SD	89.6 ± 60.15
中央値 (最小値 – 最大値)	78 (2–259.4)
曝露期間 (週) (n[%])	
> 0–4	11 (2.4)
> 4–8	13 (2.8)
> 8–16	15 (3.2)
> 16–24	31 (6.7)
> 24–32	18 (3.9)
> 32–40	20 (4.3)
> 40–48	21 (4.5)
> 48–56	39 (8.4)
> 56–64	24 (5.2)
> 64–72	25 (5.4)
> 72–80	27 (5.8)
> 80–88	19 (4.1)
> 88–96	18 (3.9)
> 96–104	22 (4.7)
> 104–112	14 (3.0)
> 112–120	12 (2.6)
> 120–128	18 (3.9)
> 128–136	8 (1.7)
> 136–144	13 (2.8)
> 144–152	16 (3.4)
> 152–160	7 (1.5)
> 160–168	10 (2.2)
> 168–176	12 (2.6)
> 176–184	6 (1.3)

曝露状況	アダリムマブ (N = 464)
> 184–192	7 (1.5)
> 192–200	13 (2.8)
> 200–208	8 (1.7)
> 208–216	3 (0.6)
> 216–224	7 (1.5)
> 224–232	3 (0.6)
> 232–240	2 (0.4)
> 240–248	1 (0.2)
> 248	1 (0.2)
人年	796.9

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.3　1.2.2

日本人サブ試験解析対象集団

M10-877 試験の日本人サブ試験では，曝露期間の平均値及び中央値はプラセボ群の方がアダリムマブ群より長かった。プラセボ群の 1 名では曝露期間が 505 日以上であった。本被験者（被験者番号 1400702）は，汎ぶどう膜炎集団のプラセボ群において他の被験者と比べて数値的に高く，スミルノフ・グラブス棄却値検定により外れ値であることが確認された被験者であった。このことにより日本人サブ試験のプラセボ群での曝露期間の平均値及び中央値が長くなったと考えられる。

M10-880 試験の日本人サブ試験では，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムの併合解析集団での結果と同様に曝露期間の平均値及び中央値はアダリムマブ群の方がプラセボ群よりも長かった。

表 2.7.4-6. 曝露状況（ITT 解析対象集団；日本人サブ試験解析集団）

治験薬の曝露（アダリムマブ/ プラセボ）（安全性解析対象集団）	M10-877 試験		M10-880 試験	
	プラセボ N = 8	アダリムマブ N = 8	プラセボ N = 16	アダリムマブ N = 16
投与回数				
平均値 ± SD	11.8 ± 12.44	8.1 ± 3.31	7.1 ± 4.02	15.0 ± 11.75
中央値 (最小値 – 最大値)	8.0 (5 – 42)	7.0 (5 – 12)	6.0 (3 – 20)	8.0 (3 – 42)
投与期間 (日)				
平均値 ± SD	143.3 ± 173.91	92.1 ± 46.08	78.6 ± 55.86	191.1 ± 164.65
中央値 (最小値 – 最大値)	91.0 (48 – 566)	76.5 (48 – 146)	62.5 (20 – 259)	94.0 (21 – 566)
曝露期間 (日) (n[%])				
1 – 28	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
29 – 56	3 (37.5)	3 (37.5)	6 (37.5)	2 (12.5)
57 – 112	2 (25.0)	2 (25.0)	7 (43.8)	6 (37.5)
113 – 168	2 (25.0)	3 (37.5)	1 (6.3)	0
169 – 224	0	0	0	0
225 – 280	0	0	1 (6.3)	3 (18.8)
281 – 336	0	0	0	2 (12.5)
337 – 392	0	0	0	0
393 – 448	0	0	0	0
449 – 504	0	0	0	1 (6.3)
≥ 505	1 (12.5)	0	0	1 (6.3)

注： 投与期間：最終投与日－初回投与日+14 日

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

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

併合解析集団

アダリムマブを投与された被験者では，性別の半数以上が女性，人種では多くが白人であり，平均年齢は 43 歳であった（表 2.7.4-7）。プラセボ対照解析対象集団における被験者の人口統計学的特性は，アダリムマブ群とプラセボ群でおおむね類似していた。アダリムマブ群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.4-7. 被験者の人口統計学的特性（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

人口統計学的特性	プラセボ対照解析対象集団				全アダリムマブ解析対象集団
	プラセボ N = 250	アダリムマブ N = 250	合計 N = 500	*P* 値 [a]	アダリムマブ (N = 464)
性別, n (%)				0.172	
女性	156 (62.4)	141 (56.4)	297 (59.4)		270 (58.2)
男性	94 (37.6)	109 (43.6)	203 (40.6)		194 (41.8)
人種, n (%)				0.838	
白人	187 (74.8)	185 (74.0)	372 (74.4)		343 (73.9)
黒人	20 (8.0)	17 (6.8)	37 (7.4)		33 (7.1)
アジア人	29 (11.6)	31 (12.4)	60 (12.0)		58 (12.5)
アメリカ･インディアン / アラスカ先住民	2 (0.8)	0	2 (0.4)		2 (0.4)
その他	10 (4.0)	15 (6.0)	25 (5.0)		24 (5.2)
混血	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)		4 (0.9)
アジア人種, n (%)[b]					
中国人	3 (10.3)	1 (3.2)	4 (6.7)		4 (6.9)
日本人	24 (82.8)	24 (77.4)	48 (80.0)		46 (79.3)
韓国人	0	0	0		0
台湾人	0	1 (3.2)	1 (1.7)		1 (1.7)
シンガポール人	0	0	0		0
マレーシア人	0	1 (3.2)	1 (1.7)		1 (1.7)

人口統計学的特性	プラセボ対照解析対象集団				全アダリムマブ解析対象集団
	プラセボ N = 250	アダリムマブ N = 250	合計 N = 500	*P* 値[a]	アダリムマブ (N = 464)
その他	2 (6.9)	3 (9.7)	5 (8.3)		5 (8.6)
韓国系日本人	0	1 (3.2)	1 (1.7)		1 (1.7)
民族性, n (%)					
ヒスパニック系又はラテン系	49 (19.6)	36 (14.4)	85 (17.0)		81 (17.5)
該当なし	201 (80.4)	214 (85.6)	415 (83.0)		383 (82.5)
年齢（歳）				0.932	
平均値 ± SD	43.2 ± 14.14	43.3 ±14.06	43.3 ± 14.09		42.9 ± 14.14
中央値 (最小値–最大値)	43.0 (18–79)	43.5 (18–81)	43.0 (18–81)		42.5 (18–81)
年齢区分, n (%)					
40 歳未満	111 (44.4)	99 (39.6)	210 (42.0)		199 (42.9)
40 歳以上，65 歳未満	120 (48.0)	129 (51.6)	249 (49.8)		228 (49.1)
65 歳以上	19 (7.6)	22 (8.8)	41 (8.2)		37 (8.0)
体重 (kg)[c,d]				0.635	
平均値 ± SD	79.6 ± 22.95	78.6 ± 19.91	79.1 ± 21.47		79.1 ± 21.63
中央値 (最小値–最大値)	77.0 (42–222)	75.0 (38–174)	76.5 (38–222)		76.5 (38–222)
身長 (cm)[c,d]				0.174	
平均値 ± SD	167.0 ± 9.96	168.2 ± 10.36	167.6 ± 10.17		167.7 ± 10.27
中央値 (最小値–最大値)	165.0 (138–200)	168.0 (142–207)	167.0 (138–207)		168.0 (138–207)

人口統計学的特性	プラセボ対照解析対象集団				全アダリムマブ解析対象集団
	プラセボ N = 250	アダリムマブ N = 250	合計 N = 500	*P* 値 [a]	アダリムマブ (N = 464)
喫煙状況, n (%)				0.619	
喫煙者	63 (25.3)	58 (23.4)	121 (24.3)		116 (25.1)
元喫煙者	59 (23.7)	56 (22.6)	115 (23.1)		104 (22.5)
非喫煙者	127 (51.0)	134 (54.0)	261 (52.5)		242 (52.4)
不明	1	2	3		2
飲酒状況, n (%)				0.653	
飲酒者	127 (51.2)	132 (53.2)	259 (52.2)		245 (53.1)
元飲酒者	3 (1.2)	6 (2.4)	9 (1.8)		8 (1.7)
非飲酒者	118 (47.6)	110 (44.4)	228 (46.0)		208 (45.1)
不明	2	2	4		3

a. 連続変数については 1 元配置分散分析，分類変数については χ^2 検定を用いた投与群間の比較での *P* 値。

b. アジア人種のみで集計。

c. プラセボ対照解析対象集団での評価被験者数：プラセボ群 249 名，アダリムマブ群 249 名，合計 498 名

d. 全アダリムマブ解析対象集団での評価被験者数：462 名

注：1 名の被験者が，あるタイプのタバコでは喫煙者となり，別のタイプのタバコでは元喫煙者や非喫煙者となる場合がある。その場合の集計の優先順位は，喫煙者，元喫煙者，非喫煙者の順とした。

相互参照：ISS（5.3.5.3-1）Table 2.2__1.1.1，Table 2.2__1.1.2，Table 2.2__1.2.1，Table 2.2__1.2.2，Table 2.2__1.3.1，Table 2.2__1.3.2

ベースライン特性に特に目立った点はなかった。バイタルサインでは，アダリムマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差又は統計学的に有意な差は認められなかった。

プラセボ対照解析対象集団の約半数が汎ぶどう膜炎患者であり，後部ぶどう膜炎と診断された被験者は約 30%，中間部ぶどう膜炎と診断された被験者は約 20%であった（ISS［5.3.5.3-1］Table 9）。プラセボ対照解析対象集団における被験者のぶどう膜炎の疾患特性は，アダリムマブ群とプラセボ群でおおむね類似していた。アダリムマブ群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。

前治療薬は，治験薬（アダリムマブ / プラセボ）初回投与前に投与されていたすべての治療薬とし，必ずしも治験薬（アダリムマブ / プラセボ）初回投与前までに中止したものに限定しなかった。全被験者が前治療薬を 1 種類以上使用していた（ISS［5.3.5.3-1］Table 10）。プラセボ対照解析対象集団のいずれの投与群でも，半数を超える被験者が前治療薬としてプレドニゾン又はプレドニゾロンを使用していた。

ぶどう膜炎の前治療薬は，治験実施計画書に規定したとおり，ぶどう膜炎に対して処方され，治験薬（アダリムマブ / プラセボ）初回投与前までに中止したすべての治療薬とした。被験者 5 名（プラセボ群）を除き，全被験者がぶどう膜炎の前治療薬を 1 種類以上使用していた（ISS［5.3.5.3-1］Table 11）。3 分の 1 を超える被験者（アダリムマブ群：37.6%，プラセボ群：36.4%）が，ぶどう膜炎の前治療薬として免疫抑制剤の全身投与を受けていた。また，ほぼすべての被験者が，ぶどう膜炎の前治療薬として 1 種類以上の副腎皮質ステロイド（以下「ステロイド」）を使用していた。

プラセボ対照解析対象集団のいずれの投与群でも，半数を超える被験者がぶどう膜炎の前治療薬としてプレドニゾン又はプレドニゾロンを使用していた（ISS［5.3.5.3-1］Table 12）。

併用薬は，治験薬（アダリムマブ / プラセボ）初回投与前に開始し，初回投与後も投与を継続したすべての治療薬（ステロイド局所使用の最初の漸減は除く）又は治験薬（アダリムマブ / プラセボ）初回投与後から最終投与後 14 日目までに開始したすべての治療薬とした。プラセボ対照解析対象集団で使用頻度が高かった併用薬（いずれかの投与群で 20%以上）は，プレドニゾロン及びプレドニゾンであった（ISS［5.3.5.3-1］Table 13）。

プラセボ対照解析対象集団のうち 3 分の 1 を超える被験者が，ベースラインに免疫抑制剤の全身投与を 1 種類以上併用していた（ISS［5.3.5.3-1］Table 14）。ベースラインに全身療法として併用されていた免疫抑制剤は，ミコフェノール酸モフェチル（又は相当する薬剤），メトトレキサート，シクロスポリン及びアザチオプリンであった。

<u>日本人サブ試験解析集団</u>

M10-877 試験では，多くの被験者が女性，全被験者が日本人で，平均年齢は 50.88 歳であった（表 2.7.4-8）。年齢（40 歳未満），体重及び喫煙状況ではアダリムマブ群及びプラセボ群で違いが認めらたが，全体的には両群の人口統計学的特性は類似していた。

表 2.7.4-8. 被験者の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団；M10-877 試験，日本人サブ試験解析集団）

人口統計学的特性	プラセボ N = 8	アダリムマブ N = 8	合計 N = 16
性別，n (%)			
女性	5 (62.5)	6 (75.0)	11 (68.8)
男性	3 (37.5)	2 (25.0)	5 (31.3)
人種, n (%)			
白人	0	0	0
黒人	0	0	0
アジア人	8	8	16
アメリカ・インディアン / アラスカ先住民	0	0	0
その他	0	0	0
混血	0	0	0
アジア人, n (%)			
中国人	0	0	0
日本人	8	8	16
韓国人	0	0	0
台湾人	0	0	0
シンガポール人	0	0	0
マレーシア人	0	0	0
その他	0	0	0
年齢区分, n (%)			
30 歳未満	2 (25.0)	0	2 (12.5)
30 歳以上 50 歳未満	2 (25.0)	3 (37.5)	5 (31.3)
50 歳以上	4 (50.0)	5 (62.5)	9 (56.3)
年齢区分, n (%)			
40 歳未満	3 (37.5)	0	3 (18.8)
40 歳以上 65 歳未満	3 (37.5)	6 (75)	9 (56.3)
65 歳以上	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (25.0)
年齢（歳）			
平均値 ± SD	47.88 ± 18.620	53.88 ± 9.920	50.88 ± 14.742
中央値	50.50	55.50	53.00
最小値–最大値	22.0 – 70.0	41.0 – 65.0	22.0 – 70.0

人口統計学的特性	プラセボ N = 8	アダリムマブ N = 8	合計 N = 16
体重 (kg)			
平均値 ± SD	69.00 ± 13.815	56.63 ± 11.686	62.81 ± 13.915
中央値	71.00	57.00	62.50
最小値–最大値	48.0 – 86.0	38.0 – 71.0	38.0 – 86.0
喫煙状況, n (%)			
喫煙者	4 (50.0)	2 (25.0)	6 (37.5)
元喫煙者	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
非喫煙者	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (50.0)
飲酒者, n (%)			
飲酒者	6 (75.0)	4 (50.0)	10 (62.5)
元飲酒者	0	0	0
非飲酒者	2 (25.0)	4 (50.0)	6 (37.5)

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.1__4.1.J，Table 14.1__4.2.J，Table 14.1__4.3.J

M10-877 試験では，日本人サブ試験の全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，ほとんどの被験者（87.5%）が両眼での診断であった。感染性のぶどう膜炎の病歴を有する被験者はいなかった。ぶどう膜炎の病歴の疾患特性は，アダリムマブ群及びプラセボ群の間で均衡がとれていた。

M10-877 試験の日本人サブ試験では全被験者が 1 種類以上の前治療薬を使用していた。よく使われていた前治療薬（いずれかの投与群で 2 名以上）のうち，いずれかの投与群に 50%以上で使用されていたのは，プレドニゾロン，ベタメタゾン，ミドリン P（フェニレフリン / トロピカミド）及びトリアムシノロンであった。

M10-877 試験の日本人サブ試験でぶどう膜炎に関連してよく使われた前治療薬（いずれかの投与群で 2 名以上）は，プレドニゾロン，ベタメタゾン，トリアムシノロン及びデキサメタゾンであった。

M10-877 試験の日本人サブ試験では，すべての被験者で 1 種類以上の併用薬を使用した。比較的よく使用された併用薬（いずれかの投与群で 2 名以上）は，ミドリン P，アレンドロン酸，ファモチジン及びランソプラゾールであった。ベースラインで全身性の免疫抑制剤が併用されたのは 3 名（アダリムマブ群 1 名，プラセボ群 2 名）であった。

M10-880 試験の日本人サブ試験では，半数以上の被験者が女性であり，1 名の韓国系日本人を除きすべてが日本人で，平均年齢は約 47 歳であった（表 2.7.4-9）。アダリムマブ群とプラセボ群では体重，飲酒歴及び喫煙状況に違いが認められたが，人口統計学的特性は類似していた。

表 2.7.4-9. 被験者の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団；M10-880 試験 日本人サブ試験解析集団）

人口統計学的特性	プラセボ N = 16	アダリムマブ N = 16	合計 N = 32
性別, n (%)			
女性	10 (62.5)	9 (56.3)	19 (59.4)
男性	6 (37.5)	7 (43.8)	13 (40.6)
人種, n (%)			
白人	0	0	0
黒人	0	0	0
アジア人	16 (100)	16 (100)	32 (100)
アメリカ・インディアン / アラスカ先住民	0	0	0
その他	0	0	0
混血	0	0	0
アジア人, n (%)			
中国人	0	0	0
日本人	16 (100)	15 (93.9)	31 (96.9)
韓国人	0	0	0
台湾人	0	0	0
シンガポール人	0	0	0
マレーシア人	0	0	0
韓国系日本人	0	1 (6.3)	1 (3.1)
年齢区分, n (%)			
40 歳未満	5 (31.3)	5 (31.3)	10 (31.3)
40 歳以上 65 歳未満	10 (62.5)	10 (62.5)	20 (62.5)
65 歳以上	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (6.3)
年齢区分, n (%)			
30 歳未満	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (9.4)
30 歳以上 50 歳未満	6 (37.5)	9 (56.3)	15 (46.9)
50 歳以上	8 (50.0)	6 (37.5)	14 (43.8)
年齢（歳）			
平均値 ± SD	48.13 ± 13.937	45.50 ± 11.195	46.81 ± 12.507
中央値	51.00	44.50	46.00
最小値–最大値	20.0 – 67.0	27.0 – 66.0	20.0 – 67.0

人口統計学的特性	プラセボ N = 16	アダリムマブ N = 16	合計 N = 32
体重 (kg)			
平均値 ± SD	65.19 ± 17.600	61.50 ± 9.633	63.34 ± 14.082
中央値	62.50	62.00	62.50
最小値–最大値	42.0 – 99.0	45.0 – 79.0	42.0 – 99.0
喫煙状況, n (%)			
喫煙者	6 (37.5)	6 (37.5)	12 (37.5)
元喫煙者	2 (12.5)	7 (43.8)	9 (28.1)
非喫煙者	8 (50.0)	3 (18.8)	11 (34.4)
飲酒状況, n (%)			
飲酒者	10 (62.5)	14 (87.5)	24 (75.0)
元飲酒者	0	1 (6.3)	1 (3.1)
非飲酒者	6 (37.5)	1 (6.3)	7 (21.9)

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.1__4.1.J，Table 14.1__4.2.J，Table 14.1__4.3.J

M10-880 試験では日本人サブ試験の全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，ほとんどの被験者（90.6%）が両眼での診断であった。感染性のぶどう膜炎の病歴を有する被験者はなかった。ぶどう膜炎の病歴の疾患特性は，アダリムマブ群及びプラセボ群の間で均衡がとれていた。

M10-880 試験の日本人サブ試験では全被験者が 1 種類以上の前治療薬を使用していた。よく使われていた前治療薬（いずれかの投与群で 2 名以上）のうち，いずれの投与群でも 50%以上で使用されていたのはプレドニゾロン，ベタメタゾン，トリアムシノロン及びファモチジンであった。

M10-880 試験の日本人サブ試験でぶどう膜炎に関連してよく使われた前治療薬（いずれかの投与群で 2 名以上）のうち，いずれかの投与群で 50%以上に使用されていたのはプレドニゾロン，ベタメタゾン及びトリアムシノロンであった。経口ステロイドが前治療薬として全被験者で使用されていた。

M10-880 試験の日本人サブ試験では，すべての被験者で 1 種類以上の併用薬を使用した。比較的よく使用された併用薬（いずれかの投与群で 2 名以上）は，ファモチジンであった。ベースラインで全身性の免疫抑制剤が併用されたのは 3 名（アダリムマブ群 2 名，プラセボ群 1 名）であった。

日本人サブ試験での人口統計学的特性及びベースラインでの特性は，ぶどう膜炎の開発プログラムでの併合解析集団とおおむね同様であった。

メイン試験と類似していなかった点は，M10-877 試験の日本人サブ試験ではぶどう膜炎の種類，診断，再燃の持続期間及びベースラインでの脈絡網膜 / 網膜病変の分布であり，M10-880 試験ではぶどう膜炎の種類，診断，免疫抑制剤の使用及び直近の再燃時のプレドニゾン投与量であった（2.7.3 項，表 2.7.6-26）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

<u>併合解析集団</u>

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで報告された有害事象の概要を表 2.7.4-10 に示す。

全アダリムマブ解析対象集団では，約 90%の被験者に有害事象が認められ，発現率は 577.0 件/100 人年であった。プラセボ対照解析対象集団における有害事象の発現率は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より高かった。ただし，曝露量で調整した発現率は両群で同程度であった（それぞれ 957.2 件/100 人年及び 957.7 件/100 人年）。全体的に有害事象のいずれのカテゴリーについても，全アダリムマブ解析対象集団における曝露量で調整した発現率は，プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群における発現率を上回るものではなかった。

治験責任医師により，アダリムマブ / プラセボとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象の発現率も，アダリムマブ群の方がプラセボ群より高かった（$P = 0.028$）。

高度の有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象の発現率は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より高かった。ほとんどの有害事象の重症度は，軽度又は中等度であった。

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，アダリムマブを投与された被験者で 3 件の死亡が報告されたが，このうち治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「関連あり」と判断された死亡はなかった。2 件は M10-877 試験及び M10-880 試験で認められた有害事象による死亡，残り 1 件は M11-327 試験での死亡であった。

表 2.7.4-10.　有害事象の概要（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

	プラセボ対照解析対象集団					全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)			アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	*P* 値 [a]	n (%)	件数 (件/100 人年)
有害事象全体	201 (80.4)	1147 (957.7)	218 (87.2)	1583 (957.2)	0.052	432 (93.1)	4598 (577.0)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象 [b]	88 (35.2)	195 (162.8)	113 (45.2)	359 (217.1)	0.028	256 (55.2)	973 (122.1)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連なし」，「多分関連あり」及び「関連あり」と判断された有害事象 [b]	137 (54.8)	521 (435.0)	153 (61.2)	846 (511.5)		324 (69.8)	2383 (299.0)
プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象 [b]	105 (42.0)	239 (199.6)	117 (46.8)	327 (197.7)		120 (25.9)	331 (41.5)
高度の有害事象	19 (7.6)	31 (25.9)	26 (10.4)	39 (23.6)		84 (18.1)	163 (20.5)
重篤な有害事象	16 (6.4)	18 (15.0)	25 (10.0)	34 (20.6)		92 (19.8)	156 (19.6)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な有害事象 [b]	4 (1.6)	5 (4.2)	9 (3.6)	9 (5.4)		32 (6.9)	40 (5.0)
プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な有害事象 [b]	6 (2.4)	7 (5.8)	3 (1.2)	3 (1.8)		3 (0.6)	3 (0.4)
プラセボ / アダリムマブの中止に至った有害事象	12 (4.8)	13 (10.9)	22 (8.8)	25 (15.1)	0.078	76 (16.4)	92 (11.5)
死亡に至った有害事象	0	0	2 (0.8)	3 (1.8)		3 (0.6)	4 (0.5)
死亡 [c]	0	0	3 (1.2)	3 (1.8)		3 (0.6)	3 (0.4)

PYs = 人年

a. Fisher の直接確率法を用いたプラセボとアダリムマブ間の比較での P 値。$P \leq 0.100$ のみ提示

b. 治験責任医師の評価

c. プラセボ対照二重盲検比較試験において，2 名が有害事象により死亡した。この他に，プラセボ対照解析対象集団の 1 名が M11-327 試験で発現した有害事象により死亡した。プラセボ対照二重盲検比較試験中の死亡と区別するため，この 1 名は本表のプラセボ対照解析対象集団での死亡には計数しなかった。

相互参照：付録 A（2.7.4.7.1）Table 2.4__1.1.I，Table 2.4__1.2.I，Table 2.4__1.3.I，Table 2.4__1.4.I

<u>併合解析集団での日本人集団</u>

併合解析集団での日本人集団の有害事象の概要を表 2.7.4-11 に示す。

全アダリムマブ解析対象集団での併合解析集団の日本人集団の有害事象の発現率は 91%であり，曝露量で調整した発現率は 386.7 件/100 人年であった。プラセボ対照解析対象集団の併合解析集団での日本人集団では有害事象の発現率はアダリムマブ群の方がプラセボ群より高かった。

治験責任医師によりアダリムマブ / プラセボとの因果関係「多分関連なし」以上と判断された有害事象の発現率はアダリムマブ群の方がプラセボ群より高かった。

アダリムマブ群での重篤な有害事象の発現率はプラセボ群よりも高かった。ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度であり，治験薬の中止に至らなかった。死亡は認められなかった。

併合解析集団での日本人集団での有害事象のプロファイルは，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでの併合解析集団の全体と同様であった。

表 2.7.4-11. 有害事象の概要（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団での日本人集団）

	プラセボ対照解析対象集団（日本人のみ）				全アダリムマブ解析対象集団（日本人のみ）	
	プラセボ (N = 24) (PYs = 6.35)		アダリムマブ (N = 24) (PYs = 10.26)		アダリムマブ (N = 46) (PYs = 80.42)	
	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)
有害事象全体	17 (70.8)	41 (646.0)	19 (79.2)	77 (750.4)	42 (91.3)	311 (386.7)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象 [a]	0	0	4 (16.7)	6 (58.5)	13 (28.3)	18 (22.4)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連なし」，「多分関連あり」及び「関連あり」と判断された有害事象 [a]	5 (20.8)	7 (110.3)	8 (33.3)	22 (214.4)	28 (60.9)	96 (119.4)
プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象 [a]	4 (16.7)	10 (157.6)	9 (37.5)	22 (214.4)	10 (21.7)	23 (28.6)
高度の有害事象	0	0	1 (4.2)	1 (9.7)	5 (10.9)	6 (7.5)
重篤な有害事象	1 (4.2)	1 (15.8)	3 (12.5)	3 (29.2)	13 (28.3)	21 (26.1)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な有害事象 [a]	0	0	1 (4.2)	1 (9.7)	4 (8.7)	4 (5.0)
プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な有害事象 [a]	1 (4.2)	1 (15.8)	1 (4.2)	1 (9.7)	1 (2.2)	1 (1.2)
プラセボ / アダリムマブの中止に至った有害事象	0	0	1 (4.2)	1 (9.7)	4 (8.7)	4 (5.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡 [b]	0	0	0	0	0	0

PYs = 人年

a. 治験責任医師の評価

b. 評価期間以外での死亡を含む

相互参照：付録 A（2.7.4.7.1）Table 2.4__1.1.J, Table 2.4__1.2.J, Table 2.4__1.3.J, Table 2.4__1.4.J

日本人サブ試験解析集団

M10-877 試験の日本人サブ試験では，有害事象がいずれの投与群でも 7 名（87.5%）に認められた（表 2.7.4-12）。プラセボ群での曝露量はアダリムマブ群に比べわずかに大きかった（3.1 人年及び 2 人年）。治験責任医師により治験薬（アダリムマブ / プラセボ）との因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象はアダリムマブ群の 1 名のみであった。治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象の発現率はアダリムマブ群の方がプラセボ群よりも高かった（それぞれ 62.5%及び 25.0%）。高度の有害事象は認められなかった。

M10-877 試験の日本人サブ試験でのアダリムマブ群の 1 名で重篤な有害事象（尿管結石）が認められた。本事象は，治験責任医師により治験薬（アダリムマブ）との因果関係「多分関連なし」と判断された。

M10-877 試験の日本人サブ試験では治験薬（アダリムマブ / プラセボ）の中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

M10-877 試験の日本人サブ試験では 16 名中，投与 13 週を超えて継続中であったのが 6 名のみであり，曝露期間別（投与 0 週–13 週，投与 13 週超 26 週以下，投与 26 週超 39 週以下及び投与 39 週超）での有害事象では意味のある比較は不可能と考えられた。

表 2.7.4-12. M10-877 試験の日本人サブ試験での有害事象の概要（安全性解析対象集団，M10-877 試験の日本人サブ試験解析集団）

	プラセボ N = 8 (PYs = 3.1)		アダリムマブ N = 8 (PYs = 2)		合計 N = 16 (PYs = 5.2)	
	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)
有害事象全体	7 (87.5)	25 (796.79)	7 (87.5)	28 (1387.65)	14 (87.5)	53 (1028.05)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象 [a]	0	0	1 (12.5)	1 (49.56)	1 (6.3)	1 (19.40)
プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象 [a]	2 (25.0)	8 (254.97)	5 (62.5)	17 (842.50)	7 (43.8)	25 (484.93)
高度の有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (12.5)	1 (49.56)	1 (6.3)	1 (19.40)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な有害事象 [a]	0	0	0	0	0	0
プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な有害事象 [a]	0	0	0	0	0	0
プラセボ / アダリムマブの中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡 [b]	0	0	0	0	0	0

PYs = 人年

a. 治験責任医師による評価

b. 評価期間以外での死亡を含む

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.3__1.1.1.J，Table 14.3__1.2.1.J

日本人サブ試験解析集団

M10-880 試験の日本人サブ試験では，アダリムマブ群での有害事象の発現率は，プラセボ群に比べて高かった（それぞれ 75.0%及び 62.5%）。アダリムマブ群の曝露量は，プラセボ群に比べて大きかった（それぞれ 8.4 人年及び 3.4 人年）。アダリムマブ群の 3 名で治験責任医師により治験薬（アダリムマブ / プラセボ）との因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象が認められた。アダリムマブ群での 4 名（25.0%）及びプラセボ群の 2 名（12.5%）は治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象が認められた。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。アダリムマブ群の 1 名で高度の有害事象が認められた。

M10-880 試験の日本人サブ試験では重篤な有害事象が 2 名（アダリムマブ群 1 名，プラセボ群 1 名）に認められた。プラセボ群での骨壊死は治験責任医師により治験薬（プラセボ）との因果関係「多分関連なし」及びプレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」と判断された。アダリムマブ群では，肺腺癌第 4 期が治験責任医師により治験薬（アダリムマブ）及びプレドニゾンとの因果関係「関連あり」と判断された。

アダリムマブ群の 1 名に治験薬（アダリムマブ）の中止に至った有害事象が認められた。M10-880 試験の日本人サブ試験では死亡は認められなかった。

M10-880 試験の日本人サブ試験での曝露期間別（投与 0–13 週，投与 13 週超 26 週以下，投与 26 週超 39 週以下，投与 39 週超）の有害事象を要約した。プラセボ群の 16 名のうち，投与 13 週超で継続中であったは 3 名のみであり，被験者数が少なかったため意味のある比較はできなかった。アダリムマブ群の 16 名のうち，継続中であったのは，投与 13 週超 26 週以下は 9 名，投与 26 週超 39 週以下は 7 名及び投与 39 週超は 4 名であった。アダリムマブ群では，有害事象，治験薬（アダリムマブ）との因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現率は投与期間の増加に伴い上昇しないと考えられた。

表 2.7.4-13. M10-880 試験の日本人サブ試験での有害事象の概要（安全性解析対象集団，M10-880 試験の日本人サブ試験解析集団）

	プラセボ N = 16 人年= 3.4		アダリムマブ N = 16 人年= 8.4		合計 N = 32 人年= 11.8	
	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)
有害事象全体	10 (62.5)	16 (464.92)	12 (75.0)	48 (573.50)	22 (68.8)	64 (541.86)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象 [a]	0	0	3 (18.8)	5 (59.74)	3 (9.4)	5 (42.33)
プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象 [a]	2 (12.5)	2 (58.11)	4 (25.0)	6 (71.69)	6 (18.8)	8 (67.73)
高度の有害事象	0	0	1 (6.3)	1 (11.95)	1 (3.1)	1 (8.47)
重篤な有害事象	1 (6.3)	1 (29.06)	1 (6.3)	1 (11.95)	2 (6.3)	2 (16.93)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な有害事象 [a]	0	0	1 (6.3)	1 (11.95)	1 (3.1)	1 (8.47)
プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な有害事象 [a]	1 (6.3)	1 (29.06)	1 (6.3)	1 (11.95)	2 (6.3)	2 (16.93)
プラセボ / アダリムマブの中止に至った有害事象	0	0	1 (6.3)	1 (11.95)	1 (3.1)	1 (8.47)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡 [b]	0	0	0	0	0	0

a. 治験責任医師による評価

b. 評価期間以外での死亡を含む

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.3__1.1.1.J，Table 14.3__1.2.1.J

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

<u>併合解析集団</u>

プラセボ対照解析対象集団における主な有害事象は，アダリムマブ群とプラセボ群で同様であった。発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）は鼻咽頭炎，関節痛，頭痛及び疲労であり（表 2.7.4-14），これらの事象の曝露量で調整した発現率はアダリムマブ群とプラセボ群で同程度であった。尿路感染，眼痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（以下「ALT 増加」），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（以下「AST 増加」），鼻出血，靭帯捻挫，筋力低下，注射部位発疹，糖尿病及びインフルエンザについては，アダリムマブ群とプラセボ群の間で数値上の差が認められた（$0.050 < P < 0.100$）。錯感覚（$P = 0.011$），膿疱性皮疹（$P = 0.030$）及び不安（$P = 0.021$）については統計学的に有意な差が認められた。これらの 3 事象の錯感覚，不安及び膿疱性皮疹の発現率はアダリムマブ群の方が高かった。

少数の事象（ぶどう膜炎，嚢胞様黄斑浮腫など）を除き，全アダリムマブ解析対象集団における曝露量で調整した有害事象の発現率は，プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群における発現率を上回らなかった。

表 2.7.4-14. プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた有害事象と曝露量で調整した発現率（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

	プラセボ対照解析対象集団					全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)			アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	*P* 値 [a]	n (%)	件数 (件/100 人年)
有害事象全体	201 (80.4)	1147 (957.7)	218 (87.2)	1583 (957.2)		432 (93.1)	4598 (577.0)
鼻咽頭炎	31 (12.4)	42 (35.1)	44 (17.6)	61 (36.9)		117 (25.2)	200 (25.1)
関節痛	25 (10.0)	34 (28.4)	38 (15.2)	46 (27.8)		83 (17.9)	115 (14.4)
頭痛	33 (13.2)	39 (32.6)	30 (12.0)	44 (26.6)		74 (15.9)	106 (13.3)
疲労	17 (6.8)	19 (15.9)	26 (10.4)	29 (17.5)		55 (11.9)	60 (7.5)
尿路感染	11 (4.4)	15 (12.5)	21 (8.4)	27 (16.3)	0.099	54 (11.6)	69 (8.7)
背部痛	10 (4.0)	11 (9.2)	19 (7.6)	21 (12.7)		34 (7.3)	40 (5.0)
注射部位疼痛	13 (5.2)	13 (10.9)	10 (4.0)	21 (12.7)		19 (4.1)	36 (4.5)
不眠症	11 (4.4)	11 (9.2)	18 (7.2)	21 (12.7)		24 (5.2)	32 (4.0)
ぶどう膜炎	17 (6.8)	19 (15.9)	20 (8.0)	21 (12.7)		102 (22.0)	169 (21.2)
咳嗽	10 (4.0)	11 (9.2)	18 (7.2)	20 (12.1)		44 (9.5)	47 (5.9)
眼痛	8 (3.2)	11 (9.2)	18 (7.2)	20 (12.1)	0.068	37 (8.0)	43 (5.4)
副鼻腔炎	6 (2.4)	12 (10.0)	12 (4.8)	16 (9.7)		31 (6.7)	42 (5.3)
上気道感染	7 (2.8)	8 (6.7)	15 (6.0)	16 (9.7)		47 (10.1)	59 (7.4)

	プラセボ対照解析対象集団					全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)			アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	*P* 値 [a]	n (%)	件数 (件/100 人年)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	4 (3.3)	10 (4.0)	15 (9.1)	0.088	22 (4.7)	29 (3.6)
視力低下	12 (4.8)	13 (10.9)	10 (4.0)	15 (9.1)		32 (6.9)	45 (5.6)
不安	2 (0.8)	2 (1.7)	11 (4.4)	14 (8.5)	0.021	18 (3.9)	24 (3.0)
四肢痛	5 (2.0)	8 (6.7)	12 (4.8)	14 (8.5)		26 (5.6)	30 (3.8)
霧視	8 (3.2)	8 (6.7)	12 (4.8)	14 (8.5)		32 (6.9)	35 (4.4)
悪心	16 (6.4)	20 (16.7)	10 (4.0)	13 (7.9)		34 (7.3)	46 (5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	3 (2.5)	9 (3.6)	12 (7.3)	0.063	24 (5.2)	30 (3.8)
嚢胞様黄斑浮腫	13 (5.2)	24 (20.0)	10 (4.0)	12 (7.3)		40 (8.6)	61 (7.7)
注射部位紅斑	1 (0.4)	1 (0.8)	5 (2.0)	12 (7.3)		13 (2.8)	34 (4.3)
筋痙縮	5 (2.0)	6 (5.0)	9 (3.6)	12 (7.3)		25 (5.4)	29 (3.6)
筋肉痛	4 (1.6)	4 (3.3)	11 (4.4)	12 (7.3)		25 (5.4)	31 (3.9)
気管支炎	10 (4.0)	11 (9.2)	10 (4.0)	11 (6.7)		37 (7.5)	40 (5.0)
高血圧	6 (2.4)	7 (5.8)	11 (4.4)	11 (6.7)		28 (6.0)	29 (3.6)
錯感覚	1 (0.4)	1 (0.8)	10 (4.0)	11 (6.7)	0.011	19 (4.1)	27 (3.4)
そう痒症	6 (2.4)	6 (5.0)	10 (4.0)	11 (6.7)		22 (4.7)	25 (3.1)

	プラセボ対照解析対象集団					全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)			アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	*P* 値 [a]	n (%)	件数 (件/100 人年)
発熱	8 (3.2)	8 (6.7)	10 (4.0)	11 (6.7)		27 (5.8)	29 (3.6)
多汗症	3 (1.2)	3 (2.5)	9 (3.6)	10 (6.0)		11 (2.4)	13 (1.6)
口腔咽頭痛	8 (3.2)	8 (6.7)	10 (4.0)	10 (6.0)		32 (6.9)	37 (4.6)
咽頭炎	3 (1.2)	6 (5.0)	8 (3.2)	10 (6.0)		20 (4.3)	23 (2.9)
発疹	9 (3.6)	10 (8.3)	9 (3.6)	10 (6.0)		24 (5.2)	26 (3.3)
硝子体浮遊物	10 (4.0)	12 (10.0)	10 (4.0)	10 (6.0)		26 (5.6)	29 (3.6)
眼乾燥	12 (4.8)	13 (10.9)	9 (3.6)	9 (5.4)		23 (5.0)	27 (3.4)
呼吸困難	7 (2.8)	7 (5.8)	8 (3.2)	9 (5.4)		12 (2.6)	14 (1.8)
眼圧上昇	4 (1.6)	4 (3.3)	9 (3.6)	9 (5.4)		24 (5.2)	32 (4.0)
末梢性浮腫	3 (1.2)	3 (2.5)	9 (3.6)	9 (5.4)		15 (3.2)	19 (2.4)
動悸	2 (0.8)	2 (1.7)	8 (3.2)	9 (5.4)		12 (2.6)	16 (2.0)
腹痛	5 (2.0)	5 (4.2)	6 (2.4)	8 (4.8)		11 (2.4)	14 (1.8)
鼻出血	1 (0.4)	1 (0.8)	7 (2.8)	8 (4.8)	0.068	11 (2.4)	14 (1.8)
関節腫脹	3 (1.2)	3 (2.5)	6 (2.4)	8 (4.8)		11 (2.4)	13 (1.6)
関節炎	4 (1.6)	4 (3.3)	5 (2.0)	7 (4.2)		10 (2.2)	13 (1.6)
紅斑	6 (2.4)	6 (5.0)	7 (2.8)	7 (4.2)		20 (4.3)	21 (2.6)

	プラセボ対照解析対象集団					全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)			アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	*P* 値 [a]	n (%)	件数 (件/100 人年)
注射部位発疹	1 (0.4)	1 (0.8)	7 (2.8)	7 (4.2)	0.068	16 (3.4)	18 (2.3)
末梢腫脹	3 (1.2)	3 (2.5)	5 (2.0)	7 (4.2)		11 (2.4)	13 (1.6)
上腹部痛	6 (2.4)	6 (5.0)	6 (2.4)	6 (3.6)		16 (3.4)	18 (2.3)
脱毛症	9 (3.6)	9 (7.5)	6 (2.4)	6 (3.6)		23 (5.0)	24 (3.0)
血中クレアチニン増加	5 (2.0)	5 (4.2)	6 (2.4)	6 (3.6)		8 (1.7)	9 (1.1)
血圧上昇	1 (0.4)	1 (0.8)	5 (2.0)	6 (3.6)		6 (1.3)	7 (0.9)
結膜炎	4 (1.6)	4 (3.3)	6 (2.4)	6 (3.6)		17 (3.7)	17 (2.1)
アレルギー性結膜炎	4 (1.6)	5 (4.2)	6 (2.4)	6 (3.6)		23 (5.0)	27 (3.4)
浮動性めまい	7 (2.8)	11 (9.2)	5 (2.0)	6 (3.6)		13 (2.8)	15 (1.9)
口内乾燥	3 (1.2)	3 (2.5)	6 (2.4)	6 (3.6)		8 (1.7)	9 (1.1)
胃腸炎	2 (0.8)	3 (2.5)	6 (2.4)	6 (3.6)		15 (3.2)	17 (2.1)
倦怠感	4 (1.6)	4 (3.3)	6 (2.4)	6 (3.6)		9 (1.9)	9 (1.1)
筋骨格硬直	5 (2.0)	5 (4.2)	6 (2.4)	6 (3.6)		10 (2.2)	11 (1.4)
頚部痛	4 (1.6)	4 (3.3)	5 (2.0)	6 (3.6)		9 (1.9)	11 (1.4)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.8)	5 (2.0)	6 (3.6)		13 (2.8)	15 (1.9)
膿疱性皮疹	0	0	6 (2.4)	6 (3.6)	0.030	10 (2.2)	11 (1.4)

	プラセボ対照解析対象集団					全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)			アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	*P* 値 [a]	n (%)	件数 (件/100 人年)
耳鳴	5 (2.0)	5 (4.2)	5 (2.0)	6 (3.6)		6 (1.3)	8 (1.0)
振戦	1 (0.4)	1 (0.8)	6 (2.4)	6 (3.6)		7 (1.5)	8 (1.0)
嘔吐	8 (3.2)	11 (9.2)	6 (2.4)	6 (3.6)		11 (2.4)	20 (2.5)
ざ瘡	9 (3.6)	9 (7.5)	5 (2.0)	5 (3.0)		9 (1.9)	10 (1.3)
白内障	6 (2.4)	9 (7.5)	4 (1.6)	5 (3.0)		27 (5.8)	36 (4.5)
挫傷	8 (3.2)	9 (7.5)	5 (2.0)	5 (3.0)		8 (1.7)	8 (1.0)
糖尿病	0	0	5 (2.0)	5 (3.0)	0.061	9 (1.9)	11 (1.4)
下痢	12 (4.8)	15 (12.5)	5 (2.0)	5 (3.0)		25 (5.4)	28 (3.5)
靭帯捻挫	0	0	5 (2.0)	5 (3.0)	0.061	10 (2.2)	10 (1.3)
筋力低下	0	0	5 (2.0)	5 (3.0)	0.061	7 (1.5)	10 (1.3)
鼻閉	3 (1.2)	4 (3.3)	5 (2.0)	5 (3.0)		10 (2.2)	10 (1.3)
体重増加	2 (0.8)	2 (1.7)	5 (2.0)	5 (3.0)		8 (1.7)	8 (1.0)
眼充血	3 (1.2)	4 (3.3)	5 (2.0)	5 (3.0)		9 (1.9)	9 (1.1)
結膜出血	5 (2.0)	5 (4.2)	3 (1.2)	4 (2.4)		15 (3.2)	18 (2.3)
消化不良	7 (2.8)	9 (7.5)	4 (1.6)	4 (2.4)		12 (2.6)	13 (1.6)
インフルエンザ	13 (5.2)	14 (11.7)	5 (2.0)	5 (3.0)	0.090	26 (5.6)	33 (4.1)

	プラセボ対照解析対象集団					全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)			アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	*P* 値[a]	n (%)	件数 (件/100 人年)
注射部位内出血	5 (2.0)	5 (4.2)	4 (1.6)	4 (2.4)		9 (1.9)	10 (1.3)
片頭痛	5 (2.0)	6 (5.0)	4 (1.6)	4 (2.4)		11 (2.4)	11 (1.4)
眼そう痒症	5 (2.0)	5 (4.2)	2 (0.8)	3 (1.8)		4 (0.9)	5 (0.6)
羞明	6 (2.4)	6 (5.0)	1 (0.4)	1 (0.6)		6 (1.3)	6 (0.8)

PYs = 人年

a. Fisher の直接確率法を用いたプラセボとアダリムマブ間の比較での *P* 値。$P \leq 0.100$ のみ提示

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.4__2.1.1, Table 2.4__2.1.2, Table 2.4__2.2.1, Table 2.4__2.2.2

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで認められた有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった（ISS［5.3.5.3-1］Table 17，4-Month Safety Update［5.3.5.3-4］Table 6）。

高度の有害事象の発現件数は，アダリムマブ群（26 件）の方がプラセボ群（19 件）より多かった。プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で 2 名以上に認められた高度の有害事象は，アダリムマブ群では下痢及び肺炎，プラセボ群では頭痛，深部静脈血栓症及び歯感染であった（ISS［5.3.5.3-1］Table 18）。

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで認められた有害事象のうち，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「多分関連あり」又は「関連あり」と判断された有害事象は半数よりもやや多かった（ISS［5.3.5.3-1］Table 19，4-Month Safety Update［5.3.5.3-4］Table 8）。治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連あり」又は「関連あり」と判断された有害事象の発現率は，アダリムマブ群（45.2%［217.1 件/100 人年］）の方がプラセボ群（35.2%［162.0 件/100 人年］）より高かった。多く認められたアダリムマブ又はプラセボとの関連ある有害事象は鼻咽頭炎であった。「関連あり」の全有害事象のうち ALT 増加及び AST 増加の発現率は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より統計学的に有意に高かった（ALT：それぞれ 3.2%［5.4 件/100 人年］及び 0.4%［0.8 件/100 人年］，$P = 0.037$，AST：それぞれ 2.8%［4.8 件/100 人年］及び 0，$P = 0.015$）。治験責任医師によりプレドニゾンと関連がある有害事象のうち，多く認められた事象は疲労及び不眠症であった（ISS［5.3.5.3-1］Table 21）。

<u>併合解析集団での日本人集団</u>

併合解析集団におけるプラセボ対照解析対象集団での日本人集団では，有害事象の発現率はアダリムマブ群及びプラセボ群で同程度であった。併合解析集団の日本人集団で発現率が高い（10%以上）有害事象は，不眠症及び鼻咽頭炎であった（表 2.7.4-15）。

表 2.7.4-15. プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で 5%以上の被験者で認められた有害事象の日本人集団での部分集団解析（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析での日本人集団）

	プラセボ対照解析対象集団（日本人のみ）		全アダリムマブ解析対象集団（日本人のみ）
MedDRA 基本語	プラセボ N = 24	アダリムマブ N = 24	アダリムマブ N = 46
有害事象全体	17 (70.8)	19 (79.2)	42 (91.3)
不眠症	0	5 (20.8)	5 (10.9)
鼻咽頭炎	4 (16.7)	5 (20.8)	18 (39.1)
関節痛	1 (4.2)	1 (4.2)	6 (13.0)
背部痛	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (6.5)
頭痛	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (6.5)
ぶどう膜炎	0	1 (4.2)	13 (28.3)
インフルエンザ	1 (4.2)	0	2 (4.3)
尿路感染	1 (4.2)	0	1 (2.2)

注：プラセボ対照解析対象集団の全体のいずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた有害事象における日本人集団での部分集団解析

相互参照：ISS（5.3.5.3-1）Table 2.4__5.5.3.1，Table 2.4__5.5.3.2，
4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.4__5.5.3.1，Table 2.4__5.5.3.2

併合解析集団の日本人集団において，治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連なし」以上と判断された有害事象の発現率は，アダリムマブ群の方がプラセボ群よりも高かった（それぞれ 33.3%及び 20.8%；表 2.7.4-16）。

表 2.7.4-16. アダリムマブ又はプラセボとの因果関係「関連あり」，「多分関連あり」及び「多分関連なし」と判断された有害事象の要約（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団での日本人集団）

	プラセボ対照解析対象集団（日本人のみ）		全アダリムマブ解析対象集団（日本人のみ）
MedDRA 基本語	プラセボ N = 24	アダリムマブ N = 24	アダリムマブ N = 46
有害事象全体	5 (20.8)	8 (33.3)	28 (60.9)
食欲減退	0	2 (8.3)	2 (4.3)
鼻咽頭炎	1 (4.2)	2 (8.3)	7 (15.2)
腹部不快感	0	1 (4.2)	1 (2.2)
腹痛	0	1 (4.2)	1 (2.2)
関節痛	0	1 (4.2)	2 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.2)	1 (2.2)
尿管結石	0	1 (4.2)	1 (2.2)
結膜炎	0	1 (4.2)	1 (2.2)
薬疹	0	1 (4.2)	1 (2.2)
注射部位発疹	0	1 (4.2)	2 (4.3)
不眠症	0	1 (4.2)	2 (4.3)
眼圧上昇	0	1 (4.2)	2 (4.3)
禿瘡	0	1 (4.2)	1 (2.2)
肺腺癌第 4 期	0	1 (4.2)	1 (2.2)
外耳炎	0	1 (4.2)	1 (2.2)
爪囲炎	0	1 (4.2)	1 (2.2)
発熱	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (2.2)
脂漏性皮膚炎	0	1 (4.2)	1 (2.2)
ぶどう膜炎	0	1 (4.2)	2 (4.3)
紅斑	1 (4.2)	0	0
過敏症	1 (4.2)	0	0
骨壊死	1 (4.2)	0	1 (2.2)
発疹	1 (4.2)	0	1 (2.2)
上気道の炎症	1 (4.2)	0	0
上腹部痛	0	0	1 (2.2)
急性副鼻腔炎	0	0	1 (2.2)
肛門膿瘍	0	0	1 (2.2)
眼瞼炎	0	0	1 (2.2)

MedDRA 基本語	プラセボ対照解析対象集団（日本人のみ） プラセボ N = 24	プラセボ対照解析対象集団（日本人のみ） アダリムマブ N = 24	全アダリムマブ解析対象集団（日本人のみ） アダリムマブ N = 46
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (2.2)
気管支炎	0	0	1 (2.2)
白内障	0	0	1 (2.2)
蜂巣炎	0	0	1 (2.2)
胸部不快感	0	0	1 (2.2)
慢性胃炎	0	0	1 (2.2)
クッシング様症状	0	0	1 (2.2)
膀胱炎	0	0	2 (4.3)
下痢	0	0	1 (2.2)
異汗性湿疹	0	0	1 (2.2)
湿疹	0	0	1 (2.2)
鼻出血	0	0	1 (2.2)
本態性高血圧症	0	0	1 (2.2)
眼痛	0	0	1 (2.2)
胃炎	0	0	1 (2.2)
胃腸炎	0	0	2 (4.3)
高脂血症	0	0	1 (2.2)
感覚鈍麻	0	0	1 (2.2)
インフルエンザ	0	0	2 (4.3)
注射部位紅斑	0	0	1 (2.2)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (2.2)
悪心	0	0	1 (2.2)
歯周病	0	0	1 (2.2)
肺炎	0	0	1 (2.2)
網膜出血	0	0	1 (2.2)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (2.2)
副鼻腔炎	0	0	1 (2.2)
菌血症	0	0	1 (2.2)
腎盂腎炎	0	0	1 (2.2)
上気道感染	0	0	1 (2.2)
結腸直腸癌	0	0	1 (2.2)
乾癬	0	0	1 (2.2)

相互参照：付録 A（2.7.4.7.1）Table 2.4__2.7.1.1.J, Table 2.4__2.7.1.2.J

日本人サブ試験解析集団

M10-877 試験の日本人サブ試験でいずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象は 5 事象であり，その内訳は不眠症（アダリムマブ群 4 名，プラセボ群 0 名），腹部不快感（アダリムマブ群 3 名，プラセボ群 0 名），クッシング様症状（アダリムマブ群 1 名，プラセボ群 2 名），結膜出血（アダリムマブ群 0 名，プラセボ群 2 名），鼻咽頭炎（アダリムマブ群 0 名，プラセボ群 3 名），及び発疹（アダリムマブ群 0 名，プラセボ群 2 名）であった。M10-877 試験の日本人サブ試験では，これらに示した以外の有害事象はいずれも 1 名での発現であった。M10-880 試験の日本人サブ試験でいずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象は 5 事象であり，鼻咽頭炎（アダリムマブ群 5 名，プラセボ群 1 名），AST 増加，食欲減退，眼圧上昇及び黄斑浮腫（アダリムマブ群 2 名，プラセボ群 0 名）であった。M10-877 試験の日本人サブ試験では，これらに示した以外の有害事象はいずれも 1 名での発現であった。

M10-877 試験の日本人サブ試験では，軽度の有害事象が各群 6 名及び中等度の有害事象が各群 1 名で認められた。M10-877 試験の日本人サブ試験ではいずれの投与群でも高度の有害事象は発現しなかった。M10-880 試験の日本人サブ試験では，多くの有害事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象はアダリムマブ群の 1 名で発現した。

M10-877 試験の日本人サブ試験では，治験責任医師によりアダリムマブ / プラセボとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象はアダリムマブ群の 1 名（爪囲炎）であった。

M10-880 試験の日本人サブ試験では，治験責任医師により治験薬（アダリムマブ / プラセボ）との因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象が 3 名（アダリムマブ群 3 名，プラセボ群 0 名）に認められた。内訳は発熱が 1 名，注射部位発疹が 1 名，薬疹及び肺腺癌第 4 期の両事象が 1 名に認められた。

2.7.4.2.1.2 死亡

死亡に至った有害事象が発現した被験者の一覧を付録 A（2.7.4.7.1）に示す。

併合解析集団

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおいて，下記 3 名の被験者が死亡した（ISS［5.3.5.3-1］Table 22）。

M10-877 試験では，慢性腎臓病の既往及び心疾患の複数の危険因子を有する被験者（被験者番号 1201613：アダリムマブ群，80 歳，白人，女性）が投与 37 日目（投与終了後 3 日）に腎不全（基本語：慢性腎不全）により死亡した。本事象は，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「関連なし」と判断され，原因として末期腎疾患が報告された。経過の詳細を，2.7.6 項に記載した。

M10-880 試験では，心疾患の複数の危険因子及び大動脈瘤の既往を有する被験者（被験者番号 2020259：アダリムマブ群，62 歳，白人，男性）が投与 54 日目（投与終了後 18 日目）に大動脈解離及び心タンポナーデにより死亡した。これらの事象は，治験責任医師によりアダリムマブ

との因果関係「関連なし」と判断され，原因として腹部大動脈瘤が報告された。経過の詳細を，2.7.6 項に記載した。

M11-327 試験では，1 名の被験者（被験者番号 1060702：71 歳，白人，女性）が投与 195 日目（アダリムマブ初回投与後 94 日，投与終了後 23 日目）に B 細胞性リンパ腫により死亡した。本事象は，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「多分関連なし」と判断された。経過の詳細を，ISS（5.3.5.3-1）Appendix D に記載した。

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおいて，次の被験者 2 名の死亡については，治験実施計画書で規定した治験薬の最終投与後 70 日までの追跡調査の期間を過ぎての報告であったことから，安全性データベースに捕捉されなかった。これら死亡事象は，アッヴィ社の自発的有害事象報告の規定要件に従って規制当局への報告を行った。以下，これら死亡事象の経過について記載する（詳細情報は 4-Month Safety Update［5.3.5.3-4］Appendix B の被験者番号 2400950 及び 1110102 の更新された情報において示す）。

- M10-880 試験に登録された被験者（被験者番号 2400950：43 歳，日本人，女性）がアダリムマブ初回投与後 274 日目に肺腺癌第 4 期と診断された。被験者は投与終了後 934 日目に肺癌進行のため死亡した。本事象は，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「関連あり」と判断された。
- M11-327 試験に登録された被験者（被験者番号 1110102：49 歳，白人，女性）がアダリムマブ最終投与後 275 日目（被験者はアダリムマブ投与を約 1.5 ヵ月間受けた）に高悪性度 B 細胞性バーキット様リンパ腫と診断された。被験者は 3 週間後（投与終了後 297 日目），B 細胞性リンパ腫により死亡した。リンパ腫の本事象は，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「多分関連なし」と判断され，長期の免疫抑制剤使用との関連ありと考えられた。

<u>日本人サブ試験解析集団</u>

M10-877 試験では死亡は認められなかった。

M10-880 試験に登録された被験者（被験者番号 2400950）がアダリムマブ初回投与後 274 日目に肺腺癌第 4 期と診断され，投与終了後 934 日目に肺腺癌進行のため死亡した（前段落に既述）。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が認められた被験者の一覧を付録 A（2.7.4.7.1）に示した。

<u>併合解析集団</u>

重篤な有害事象全体の発現件数は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より多かった。重篤な有害事象のほとんどは単独の発現であり，1 名からの報告であった。全アダリムマブ解析対象集

団において 2 名以上に認められた重篤な有害事象は，ぶどう膜炎（6 名），肺炎（5 名），白内障（4 名），尿路感染，肥満及び網膜剥離（各 3 名），脱髄，結核，基底細胞癌，視力低下，硝子体出血，関節痛及び腎結石症（各 2 名）であった（表 2.7.4-17，4-Month Safety Update［5.3.5.3-4］ Table 2.4__2.7.4.2）。

アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な有害事象が認められた全被験者の一覧を，ISS［5.3.5.3-1］Table 24 に示した。なお，ISS［5.3.5.3-1］における被験者番号 1020204 の肺塞栓症の因果関係「関連なし」は間違いであったため「多分関連あり」に変更した。本被験者の更新した情報を 4-Month Safety Update［5.3.5.3-4］Appendix B に掲載した。

表 2.7.4-17. プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で報告された重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

	プラセボ対照解析対象集団		全アダリムマブ解析対象集団
	プラセボ (N = 250)	アダリムマブ (N = 250)	アダリムマブ (N = 464)
MedDRA 基本語	n (%)	n (%)	n (%)
重篤な有害事象全体	16 (6.4)	25 (10.0)	92 (19.8)
肺炎	0	2 (0.8)	5 (1.1)
偶発的過量投与	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.4)	1 (0.2)
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.4)	1 (0.2)
大動脈解離	0	1 (0.4)	1 (0.2)
一過性失明	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気管支炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿管結石	0	1 (0.4)	1 (0.2)
消化管のカルチノイド腫瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心タンポナーデ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
白内障	0	1 (0.4)	4 (0.9)
脱髄	0	1 (0.4)	2 (0.4)
構語障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嚥下障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腓骨骨折	0	1 (0.4)	1 (0.2)
水分過負荷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
多形性神経膠芽細胞腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
靭帯断裂	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺腺癌第 4 期	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ループス様症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管新生	0	1 (0.4)	1 (0.2)
好中球減少症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
毛巣嚢胞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胸膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
レジオネラ菌性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
慢性腎不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
片頭痛発作重積	0	1 (0.4)	1 (0.2)

	プラセボ対照解析対象集団		全アダリムマブ解析対象集団
	プラセボ (N = 250)	アダリムマブ (N = 250)	アダリムマブ (N = 464)
MedDRA 基本語	n (%)	n (%)	n (%)
腱断裂	0	1 (0.4)	1 (0.2)
結核	0	1 (0.4)	2 (0.4)
上気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿路感染	0	1 (0.4)	3 (0.6)
蕁麻疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	2 (0.8)	0	0
人工流産	1 (0.4)	0	0
関節炎	1 (0.4)	0	0
脈絡膜血管新生	1 (0.4)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0	0
急性肝炎	1 (0.4)	0	0
上腕骨骨折	1 (0.4)	0	0
原発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.4)	0	0
無菌性髄膜炎	1 (0.4)	0	0
骨壊死	1 (0.4)	0	0
急性腎盂腎炎	1 (0.4)	0	0
網膜剥離	1 (0.4)	0	3 (0.6)
敗血症	1 (0.4)	0	0
網膜下液	1 (0.4)	0	0
扁桃炎	1 (0.4)	0	0
手首関節骨折	1 (0.4)	0	0

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.4　2.7.4.1，Table 2.4　2.7.4.2

日本人サブ試験解析集団

M10-877 試験の日本人サブ試験で 1 名に重篤な有害事象が認められた。本被験者（被験者番号 1400703）は 65 歳女性であり，アダリムマブ群にランダム割付けされた。投与 35 日目に尿管結石が重篤な有害事象として認められ，治験責任医師により中等度及びアダリムマブとの因果関係「多分関連なし」と判断された。本事象は投与 48 日目で継続中であった。個別の被験者の詳細を，2.7.6 項に示す。

M10-880 試験の日本人サブ試験では，重篤な有害事象が 2 名（アダリムマブ群 1 名，プラセボ群 1 名）に認められた。1 名（被験者番号 2400754）は 46 歳の男性であり，プラセボ群にランダム割付けされた。投与 78 日目に骨壊死が重篤な有害事象として認められ，治験責任医師によ

り中等度及び治験薬（プラセボ）との因果関係「多分関連なし」と判断された。本事象は投与190日目に消失し，本被験者は試験を継続中である。他の1名（被験者番号2400950）は，43歳の女性であり，アダリムマブ群にランダム割付けされた。投与274日目（投与終了後14日目）に肺腺癌第4期が重篤な有害事象として認められた。本事象は治験責任医師により，重症度が高度及び治験薬（アダリムマブ）との因果関係「関連あり」と判断された。本被験者は投与終了後934日目に肺腺癌進行のため死亡した（2.7.4.2.1.2項を参照）。個別の被験者の詳細を2.7.6項に示した。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

併合解析集団

プラセボ対照解析対象集団における中止に至った有害事象の発現率は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より高かった（ISS［5.3.5.3-1］Table 25）。全アダリムマブ解析対象集団において2名以上に認められた治験薬投与の中止に至った有害事象は，結核菌群検査陽性（12名，これらの被験者についての詳細な考察はISS［5.3.5.3-1］Section 5.6.1を参照），嚢胞様黄斑浮腫（5名），ツベルクリン反応陽性（4名），脱髄，ぶどう膜炎及び霧視（各3名），視力低下，硝子体出血，気管支炎，肺炎，結核，視神経炎及び口腔咽頭痛（各2名）であった（4-Month Safety Update［5.3.5.3-4］Table 2.4__2.7.5.2）。結核及び結核菌検査陽性，ぶどう膜炎と関連する事象，並びに視神経炎については，2.7.4.2.1.5項で考察する。

アダリムマブ又はプラセボとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた全被験者の一覧を，ISS（5.3.5.3-1）Table 26に示した。

日本人サブ試験解析集団

M10-877試験の日本人サブ試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

M10-880試験の日本人サブ試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象としてアダリムマブ群の1名に薬疹が認められた。本事象は中等度であり，治験責任医師により治験薬（アダリムマブ）との因果関係「多分関連あり」と判断された。本被験者の経過はISS（5.3.5.3-1）Table 26に示した。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

以下の項では，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで特に注目すべき有害事象とした事象の詳細を示す。

併合解析集団

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで報告された特に注目すべき有害事象は，既知のアダリムマブの安全性プロファイルとおおむね同様であり，原疾患のぶどう膜炎から予測されるものであった（表 2.7.4-18）。

表 2.7.4-18. 特に注目すべき有害事象が認められた被験者の要約（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

	プラセボ対照解析対象集団					全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)			アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
カテゴリー	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	*P* 値 [a]	n (%)	件数 (件/100 人年)
有害事象全体	201 (80.4)	1147 (957.7)	218 (87.2)	1583 (957.2)	0.052	432 (93.1)	4598 (577.0)
治験責任医師が判定したぶどう膜炎と関連する有害事象	65 (26.0)	129 (107.7)	77 (30.8)	126 (76.2)		235 (50.6)	616 (77.3)
治験依頼者の医学専門家が判定したぶどう膜炎と関連する有害事象	52 (20.8)	78 (65.1)	60 (24.0)	82 (49.6)		208 (44.8)	438 (55.0)
感染症	89 (35.6)	172 (143.6)	123 (49.2)	244 (147.5)	0.003	287 (61.9)	816 (102.4)
重篤な感染症	4 (1.6)	5 (4.2)	7 (2.8)	8 (4.8)		29 (6.3)	35 (4.4)
レジオネラ感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)		1 (0.2)	1 (0.1)
憩室炎	0	0	0	0		3 (0.6)	4 (0.5)
日和見感染症（口腔カンジダ症及び結核を除く）	0	0	0	0		2 (0.4)	2 (0.3)
口腔カンジダ症	0	0	2 (0.8)	2 (1.2)		2 (0.4)	2 (0.3)
結核	1 (0.4)	1 (0.8)	5 (2.0)	5 (3.0)		19 (4.1)	19 (2.4)
活動性結核	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)		2 (0.4)	2 (0.3)
潜伏結核	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (1.6)	4 (2.4)		17 (3.7)	17 (2.1)

	プラセボ対照解析対象集団					全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)			アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
カテゴリー	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	*P* 値 [a]	n (%)	件数 (件/100 人年)
寄生虫感染	0	0	0	0		3 (0.6)	2 (0.4)
悪性腫瘍	0	0	4 (1.6)	4 (2.4)		13 (2.8)	13 (1.6)
リンパ腫	0	0	0	0		1 (0.2)	1 (0.1)
非黒色腫皮膚癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)		5 (1.1)	5 (0.6)
その他の悪性腫瘍	0	0	3 (1.2)	3 (1.8)		7 (1.5)	7 (0.9)
アレルギー反応 （血管浮腫，アナフィラキシーを含む）	13 (5.2)	17 (14.2)	15 (6.0)	21 (12.7)		35 (7.5)	43 (5.4)
ループス様反応及び全身性エリテマトーデス	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)		1 (0.2)	1 (0.1)
血管炎	2 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.4)	3 (1.8)		5 (1.1)	8 (1.0)
皮膚血管炎	0	0	0	0		0	0
皮膚以外の血管炎	2 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.4)	3 (1.8)		5 (1.1)	8 (1.0)
サルコイドーシス	2 (0.8)	4 (3.3)	6 (2.4)	8 (4.8)		8 (1.7)	11 (1.4)
心筋梗塞	0	0	0	0		1 (0.2)	1 (0.1)
脳血管発作	0	0	0	0		1 (0.2)	1 (0.1)
肺塞栓症	0	0	0	0		1 (0.2)	1 (0.1)
間質性肺疾患	0	0	0	0		1 (0.2)	1 (0.1)
腸管穿孔	0	0	0	0		1 (0.2)	1 (0.1)

	プラセボ対照解析対象集団					全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)			アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
カテゴリー	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	*P* 値[a]	n (%)	件数 (件/100 人年)
膵炎	0	0	0	0		1 (0.2)	1 (0.1)
多形紅斑	0	0	0	0		1 (0.2)	1 (0.1)
乾癬の悪化及び新規発現	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0		4 (0.9)	5 (0.6)
脱髄疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)		6 (1.3)[b]	6 (0.8)
血液障害（汎血球減少症を含む）	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (1.6)	5 (3.0)		12 (2.6)	17 (2.1)
肝機能障害	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.8)	2 (1.2)		6 (1.3)	7 (0.9)
アダリムマブ投与関連の投薬過誤	0	0	0	0		0	0
注射部位反応	22 (8.8)	23 (19.2)	31 (12.4)	65 (39.3)		69 (14.9)	153 (19.2)

PYs = 人年

a. Fisher の直接確率法を用いたプラセボとアダリムマブ間の比較での *P* 値。$P \leq 0.100$ のみ提示

b. MRI 検査で脱髄が認められなかった視神経炎の 1 名を含む。

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.4　1.1，Table 2.4　1.2，Table 2.4　1.3，Table 2.4　1.4

併合解析集団での日本人集団

併合解析集団の日本人集団で特に注目すべき有害事象は，既知のアダリムマブの安全性プロファイルとおおむね同様であり，原疾患のぶどう膜炎から予想されるものであった（表 2.7.4-19）。

表 2.7.4-19. 特に注目すべき有害事象が認められた被験者の要約（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団の日本人集団）

	プラセボ対照解析対象集団 (日本人のみ)				全アダリムマブ解析対象集団 (日本人のみ)	
	プラセボ (N = 24) (PYs = 6.35)		アダリムマブ (N = 24) (PYs = 10.26)		アダリムマブ (N = 46) (PYs = 80.42)	
カテゴリー	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)
有害事象全体	17 (70.8)	41 (646.0)	19 (79.2)	77 (750.4)	42 (91.3)	311 (386.7)
治験責任医師が判定したぶどう膜炎と関連する有害事象	1 (4.2)	1 (15.8)	4 (16.7)	7 (68.2)	17 (37.0)	44 (54.7)
治験依頼者の医学専門家が判定したぶどう膜炎と関連する有害事象	1 (4.2)	1 (15.8)	3 (12.5)	5 (48.7)	16 (34.8)	30 (37.3)
感染症	6 (25.0)	8 (126.1)	10 (41.7)	11 (107.2)	24 (52.2)	76 (94.5)
重篤な感染症	0	0	0	0	2 (4.3)	2 (2.5)
悪性腫瘍	0	0	1 (4.2)	1 (9.7)	2 (4.3)	2 (2.5)
その他の悪性腫瘍	0	0	1 (4.2)	1 (9.7)	2 (4.3)	2 (2.5)
アレルギー反応（血管浮腫，アナフィラキシーを含む）	2 (8.3)	2 (31.5)	1 (4.2)	2 (19.5)	2 (4.3)	3 (3.7)
サルコイドーシス	0	0	1 (4.2)	1 (9.7)	2 (4.3)	3 (3.7)
乾癬の悪化及び新規発現	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.2)
注射部位反応	0	0	1 (4.2)	1 (9.7)	3 (6.5)	3 (3.7)

PYs = 人年

相互参照：付録 A（2.7.4.7.1）Table 2.4__1.1.J, Table 2.4__1.2.J, Table 2.4__1.3.J, Table 2.4__1.4.J

日本人サブ試験解析集団

M10-877 試験の日本人サブ試験で特に注目した有害事象のうち，ぶどう膜炎と関連のある有害事象以外に認められたのは感染症のみであった。M10-880 試験の日本人サブ試験での特に注目すべき有害事象のうち，ぶどう膜炎と関連のある有害事象以外に認められたのは，感染症（アダリムマブ群 7 名，プラセボ群 2 名），悪性腫瘍（アダリムマブ群 1 名），サルコイドーシス（アダリムマブ群 1 名）及び注射部位反応（アダリムマブ群 1 名）であった。

感染症

併合解析集団

プラセボ対照解析対象集団における感染症関連の有害事象の発現率は，アダリムマブ群で 49.2%，プラセボ群で 35.6%と，アダリムマブ群の方が有意に高かった（$P = 0.003$，表 2.7.4-18）。ただし，感染症関連の有害事象の曝露量で調整した発現率は，アダリムマブ群（147.5 件/100 人年）とプラセボ群（143.6 件/100 人年）で同程度であった（表 2.7.4-20）。感染症が認められた被験者のうち，治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連あり」以上と判断された被験者の割合は，アダリムマブ群（34.4%）の方がプラセボ群（26.9%）より高かった（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.4__2.4.1）。一方，感染症が認められた被験者のうち，高度と判断された被験者の割合は，アダリムマブ群（3.9%）の方がプラセボ群（8.6%）より低かった（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.4__2.3.1）。

全アダリムマブ解析対象集団において多く認められた感染症（発現率 10%以上）は，鼻咽頭炎，尿路感染及び上気道感染であった（4-Month Safety Update［5.3.5.3-4］Table 2.4__2.8.1.2）。全アダリムマブ解析対象集団で認められた感染症関連の有害事象のほとんどは，曝露量で調整した発現率がプラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群より低かった。

プラセボ対照解析対象集団において，アダリムマブ群の 7 名（2.8%）及びプラセボ群の 4 名（1.6%）に重篤な感染症が認められた。アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な感染症が認められた被験者の一覧を，ISS［5.3.5.3-1］Table 30 に示した。

2015 年 4 月 30 日以降から 8 月 31 日のデータカットオフ日までの安全性データのアップデートの期間，全アダリムマブ解析対象集団において，以下の感染症が認められた。

- 被験者 1 名（被験者番号 2401054）においてアダリムマブとの因果関係「多分関連あり」と考えられた重篤な有害事象 腎盂腎炎が報告された。治験責任医師は他の原因の可能性として被験者の加齢によるものと尿路感染症の既往歴も挙げている。詳細は Appendix B に示す。
- 被験者 1 名（被験者番号 2205052）に非重篤な有害事象として憩室炎が報告された。これにより，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおける当該事象を認めた被験者の総数が 3 名となった。

- 被験者 1 名（被験者番号 2150152）に非重篤な有害事象として蟯虫の寄生虫感染が報告された。これにより，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおける当該事象を認めた被験者の総数が 3 名となった。

4 ヵ月間の安全性データのアップデート期間において，他の感染症に関する報告はなかった。

表 2.7.4-20. プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で 2 名以上に認められた感染症（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

	プラセボ対照解析対象集団				全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)		アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)
感染症関連の有害事象全体	89 (35.6)	172 (143.6)	123 (49.2)	244 (147.5)	287 (61.9)	816 (102.4)
鼻咽頭炎	31 (12.4)	42 (35.1)	44 (17.6)	61 (36.9)	117 (25.2)	200 (25.1)
尿路感染 [a]	11 (4.4)	15 (12.5)	21 (8.4)	27 (16.3)	54 (11.6)	66 (8.7)
上気道感染	7 (2.8)	8 (6.7)	15 (6.0)	16 (9.7)	47 (10.1)	59 (7.4)
副鼻腔炎	6 (2.4)	12 (10.0)	12 (4.8)	16 (9.7)	31 (6.7)	42 (5.3)
気管支炎	10 (4.0)	11 (9.2)	10 (4.0)	11 (6.7)	35 (7.5)	40 (5.0)
咽頭炎	3 (1.2)	6 (5.0)	8 (3.2)	10 (6.0)	20 (4.3)	23 (2.9)
膿疱性皮疹 [b]	0	0	6 (2.4)	6 (3.6)	10 (2.2)	11 (1.4)
胃腸炎	2 (0.8)	3 (2.5)	5 (2.0)	6 (3.6)	14 (3.0)	17 (2.1)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.8)	5 (2.0)	6 (3.6)	13 (2.8)	15 (1.9)
インフルエンザ [c]	13 (5.2)	14 (11.7)	5 (2.0)	5 (3.0)	26 (5.6)	33 (4.1)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4)	2 (1.7)	4 (1.6)	4 (2.4)	5 (1.1)	5 (0.6)
麦粒腫	2 (0.8)	3 (2.5)	3 (1.2)	3 (1.8)	10 (2.2)	12 (1.5)
鼻炎	0	0	3 (1.2)	3 (1.8)	8 (1.7)	9 (1.1)

	プラセボ対照解析対象集団				全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)		アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)
癤風	0	0	3 (1.2)	3 (1.8)	5 (1.1)	5 (0.6)
真菌感染	0	0	2 (0.8)	2 (1.2)	3 (0.6)	3 (0.4)
皮膚真菌感染	0	0	2 (0.8)	2 (1.2)	6 (1.3)	6 (0.8)
歯肉炎	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.8)	4 (0.9)	6 (0.8)
ヘリコバクター感染	0	0	2 (0.8)	4 (2.4)	2 (0.4)	4 (0.5)
虹彩毛様体炎	2 (0.8)	2 (1.7)	2 (0.8)	4 (2.4)	17 (3.7)	24 (3.0)
眼部単純ヘルペス	0	0	2 (0.8)	3 (1.8)	3 (0.6)	5 (0.6)
外耳炎	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.8)	2 (1.2)	5 (1.1)	6 (0.8)
歯周炎	0	0	2 (0.8)	2 (1.2)	2 (0.4)	2 (0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.8)	3 (2.5)	2 (0.8)	2 (1.2)	6 (1.3)	7 (0.9)
肺炎	0	0	2 (0.8)	2 (1.2)	8 (1.7)	9 (1.1)
足部白癬	0	0	2 (0.8)	2 (1.2)	2 (0.4)	2 (0.3)
扁桃炎	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.8)	4 (2.4)	10 (2.2)	14 (1.8)
ウイルス感染	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.8)	2 (1.2)	5 (1.1)	5 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	3 (1.2)	3 (2.5)	1 (0.4)	1 (0.6)	8 (1.7)	10 (1.3)
喉頭炎	3 (1.2)	3 (2.5)	1 (0.4)	1 (0.6)	5 (1.1)	6 (0.8)

	プラセボ対照解析対象集団				全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)		アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)
下気道感染	3 (1.2)	3 (2.5)	1 (0.4)	1 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.4)
気道感染	3 (1.2)	3 (2.5)	0	0	9 (1.9)	9 (1.1)
白癬感染	2 (0.8)	2 (1.7)	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
歯感染	2 (0.8)	2 (1.7)	0	0	5 (1.1)	5 (0.6)
膣感染	2 (0.8)	2 (1.7)	0	0	0	0

PYs = 人年

a. $P = 0.099$

b. $P = 0.030$

c. $P = 0.045$

注： Fisher の直接確率法を用いたプラセボとアダリムマブ間の比較での P 値。$P \leq 0.100$ のみ提示。

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4） Table 2.4__1.3, Table 2.4__1.4, Table 2.4__2.2.1, Table 2.4__2.2.2, Table 2.4__2.8.1.1, Table 2.4__2.8.1.2

全アダリムマブ解析対象集団において，アダリムマブを投与された 2 名の被験者に活動性結核（0.3 件/100 人年）が認められ，17 名に潜伏結核が認められた（表 2.7.4-18）。潜伏結核が認められた 17 名中 12 名が結核菌群検査陽性，4 名がツベルクリン反応陽性と報告された（ISS［5.3.5.3-1］Table 31）。これらの被験者の被験者別一覧を，ISS（5.3.5.3-1）Table 32 に示した。

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは当初，潜伏結核の被験者でも，適切な予防対策を講じていれば試験に組入れ可能としていた。その後，結核予防薬による潜在的な交絡の影響を回避するため，治験実施計画書を改訂して，結核の既往及び潜伏結核（活動性結核も同様）を有する被験者を除外するよう規定した。その結果，本プログラムでの活動性結核の発現率は年 1 回の結核検査を義務付けなかった他の適応症（関節リウマチなど）でのアダリムマブ試験と同程度であったが，結核陰性化率は本プログラムの方が高くなった。潜伏結核が認められた 17 名の一覧を，ISS（5.3.5.3-1）Table 33 に示した。治験実施計画書の規定に従い，結核菌群検査陽性の 12 名中 10 名に対して投与 52 週の評価来院時に再検査を実施したところ，菌陰性化が確認された。2 名（被験者番号 1070102 及び 1201303）は結核予防薬の投与を継続しながら M10-877 試験に参加した。この 12 名から活動性結核の報告はなかった。一方，ベースラインの結核検査で陰性と判定された 2 名に活動性結核が認められたが，試験組入れ後，これらの被験者に播種性疾患を示す徴候は認められなかった。2 名とも結核流行地域から参加した被験者であった。

その他に，全アダリムマブ解析対象集団で認められた感染症は，レジオネラ感染が 1 名，口腔カンジダ症及び日和見感染症（カンジダ症及び結核を除く）が各 2 名，憩室炎及び寄生虫感染が各 3 名であった。

<u>日本人サブ試験解析集団</u>

M10-877 試験の日本人サブ試験では，ぶどう膜炎臨床開発プログラムの併合解析集団のデータと同様に感染症が認められた被験者の割合はプラセボ群の方がアダリムマブ群よりも高かった（それぞれ 50.0%及び 37.5%）（表 2.7.4-21）。また，M10-880 試験の日本人サブ試験では，感染症の発現率はアダリムマブ群の方がプラセボ群よりも高かった（それぞれ 43.8%及び 12.5%）。いずれのサブ試験においても 2 名以上に認められた事象は，鼻咽頭炎のみであった。感染症では重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-21. いずれかの投与群で認められた感染症の要約（安全性解析対象集団；M10-877 試験及び M10-880 試験の日本人サブ試験解析集団）

	M10-877 試験		M10-880 試験	
	プラセボ N = 8	アダリムマブ N = 8	プラセボ N = 16	アダリムマブ N = 16
MedDRA 基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症に関連する有害事象	4 (50.0)	3 (37.5)	2 (12.5)	7 (43.8)
件/100 人年	191.23	148.68	58.11	95.58
鼻咽頭炎	3 (37.5)	0	1 (6.3)	5 (31.3)
麦粒腫	0	1 (12.5)	0	0
インフルエンザ	1 (12.5)	0	0	0
疥癬	0	1 (12.5)	0	0
爪囲炎	0	1 (12.5)	0	0
咽頭炎	1 (12.5)	0	0	1 (6.3)
外耳炎	0	0	0	1 (6.3)
歯周炎	0	0	0	1 (6.3)
尿路感染	0	0	1 (6.3)	0

PYs = 人年

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.3__2.9.1.J, Table 14.3__1.2.1.J, M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.3__2.9.1.J, Table 14.3__1.2.1.J

悪性腫瘍

併合解析集団

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，全アダリムマブ解析対象集団において 13 名に悪性腫瘍が認められた（表 2.7.4-22）。4 件はアダリムマブを投与された 4 名において二重盲検比較期間中に認められた。残り 9 件は非盲検期間中に認められ，このうち 5 名の被験者は二重盲検比較試験でプラセボに割付けられていた。全アダリムマブ解析対象集団における全悪性腫瘍，リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌の発現率はそれぞれ 1.6 件/100 人年，0.1 件/100 人年及び 0.6 件/100 人年であり，成人を対象とした他のアダリムマブ試験での発現率の範囲内であった。

悪性腫瘍のうち多形性神経膠芽細胞腫 1 件が，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「関連あり」と判断された。ただし，本事象とアダリムマブとの因果関係には，過去に使用した複数の免疫抑制剤（シクロスポリンなど）及び喫煙歴による交絡があった。神経膠芽細胞腫を除き，これらの悪性腫瘍はアダリムマブの添付文書に記載されている既知の事象（基底細胞癌など）であるか，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「関連なし」と判断された。いずれの種類の悪性腫瘍も報告件数が少なかったため，因果関係を評価することは困難である。

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTCL），黒色腫及び白血病は認められなかった。

4 ヵ月間の安全性データのアップデート期間において，被験者 1 名（被験者番号 2400755：47 歳，日本人，女性）に結腸直腸癌が報告された。アダリムマブ初回投与後 786 日目に診断された。本事象は，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「多分関連なし」と判断された。リスク因子として前治療薬又は併用薬のステロイドが挙げられる。詳細は Appendix B に示す。また，M11-327 試験に登録された被験者 1 名（被験者番号 1110102：49 歳，白人，女性）において，アダリムマブ最終投与後 275 日目（被験者はアダリムマブ投与を約 1.5 ヵ月間受けた）に高悪性度 B 細胞性バーキット様リンパ腫と診断された。被験者は 3 週間後（投与終了後 297 日目），B 細胞性リンパ腫により死亡した。リンパ腫の本事象は，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「多分関連なし」と判断された。

4 ヵ月間の安全性データのアップデート期間において，他の悪性腫瘍に関する報告はなかった。

表 2.7.4-22. 悪性腫瘍（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

	プラセボ対照解析対象集団				全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)		アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)
悪性腫瘍関連の有害事象	0	0	4 (1.6)	4 (2.4)	13 (2.8)	13 (1.6)
消化管のカルチノイド腫瘍	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.1)
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.1)
肺腺癌第 4 期	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.1)
結腸腺癌	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
B 細胞性リンパ腫	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
基底細胞癌	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.4)
基底扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
乳腺上皮内小葉癌	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
直腸腺癌	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
結腸直腸癌	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)

PYs = 人年

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4） Table 2.4__1.3, Table 2.4__1.4, Table 2.4__2.2.1, Table 2.4__2.2.2, Table 2.4__2.8.13.1, Table 2.4__2.8.13.2

日本人サブ試験解析集団

M10-877 試験の日本人サブ試験では悪性腫瘍は認められなかった。

M10-880 試験の日本人サブ試験では，悪性腫瘍が 1 名（アダリムマブ群，被験者番号 2400950）に肺腺癌第 4 期が認められた。本被験者の経過は 2.7.4.2.1.3 項に示した。この被験者は肺腺癌進行のため死亡した（2.7.4.2.1.2 項を参照）。個別の被験者の詳細を，2.7.6 項に示した。

アレルギー反応

併合解析集団

プラセボ対照解析対象集団におけるアレルギー反応の発現率は，アダリムマブ群で 6.0%，プラセボ群で 5.2%（それぞれ 12.7 件/100 人年及び 14.2 件/100 人年）であった（表 2.7.4-23）。

全アダリムマブ解析対象集団において多く認められたアレルギー反応は過敏症であった。

1 名に重篤なアレルギー反応が認められた。本被験者の被験者別一覧を，ISS（5.3.5.3-1）Table 37 に示した。

表 2.7.4-23. プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で 2 名以上に認められたアレルギー反応（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

	プラセボ対照解析対象集団				全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)		アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)
アレルギー反応関連の有害事象	13 (5.2)	17 (14.2)	15 (6.0)	21 (12.7)	35 (7.5)	43 (5.4)
眼そう痒症	4 (1.6)	5 (4.2)	2 (0.8)	3 (1.8)	2 (0.4)	5 (0.6)
過敏症	4 (1.6)	4 (3.3)	2 (0.8)	2 (1.2)	9 (1.9)	12 (1.5)
アレルギー性そう痒症	2 (0.8)	3 (2.5)	2 (0.8)	2 (1.2)	3 (0.6)	3 (0.4)
薬物過敏症	1 (0.4)	5 (4.2)	2 (0.8)	3 (1.8)	2 (0.4)	3 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.8)	4 (2.4)	4 (0.9)	6 (0.8)
全身性そう痒症	0	0	2 (0.8)	2 (1.2)	4 (0.9)	4 (0.5)
全身性皮疹	0	0	2 (0.8)	2 (1.2)	2 (0.4)	2 (0.3)
喘息	2 (0.8)	3 (2.5)	0	0	3 (0.6)	3 (0.4)

PYs = 人年

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.4 1.3, Table 2.4 1.4, Table 2.4 2.2.1, Table 2.4 2.2.2, Table 2.4 2.8.20.1, Table 2.4 2.8.20.2

プラセボ対照解析対象集団において，アダリムマブ群の 1 名及びプラセボ群の 2 名に血管炎が認められた。全アダリムマブ解析対象集団では，5 名に血管炎が認められ，このうち 2 名は重篤と判断された（ISS［5.3.5.3-1］Table 38 及び Table 39）。これらの事象の大部分は試験組入れ時に既に認められていたことから，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「関連なし」と判断され，原疾患と関連する可能性がより高いと考えられた。

プラセボ対照解析対象集団において，アダリムマブ群の 6 名及びプラセボ群の 2 名にサルコイドーシスが認められた。全アダリムマブ解析対象集団では，8 名にサルコイドーシスが認められた（ISS［5.3.5.3-1］Table 40 及び Table 41）。ぶどう膜炎は全身性サルコイドーシスの患者によく見られる症状であり，サルコイドーシスの全身症状が現れ，診断に至る数年以上前にぶどう膜炎を発症する場合があることが複数の試験で報告されている（Baughman 2010；Rizzato 1996）。したがって，ぶどう膜炎患者で報告されたサルコイドーシスは未知の事象には該当しない。

日本人サブ試験解析集団

M10-880 試験の日本人サブ試験では，アダリムマブ群の 1 名にサルコイドーシス（サルコイドーシスを伴う結節性紅斑）が認められた。本被験者（被験者番号 2400353）は，34 歳の女性であり，アダリムマブ群に割付けられ，投与 44 日目に非重篤なサルコイドーシスが認められた。本被験者はベースラインで症候性のサルコイドーシスが認められた。本事象は軽度であり，治験責任医師により治験薬（アダリムマブ）との因果関係「関連なし」と判断された。被験者は事象継続のまま M11-327 試験に移行し，本事象は事象発現から 49 日後に消失した。また，M10-877 試験に登録されたアダリムマブ群の 1 名（被験者番号 1400703）において，M11-327 試験移行後に重篤なサルコイドーシス（サルコイドーシスを伴うぶどう膜炎）がアダリムマブの投与 43 日目に認められた。本事象は事象発現から 13 日後に消失した。

日本人サブ試験において，その他のアレルギー反応は認められなかった。

脱髄疾患

併合解析集団

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，アダリムマブを投与された合計 6 名に脱髄疾患又は視神経炎が認められた（表 2.7.4-24）。脱髄疾患のうち 1 件はプラセボ対照解析対象集団で発現したものあり，残り 5 件は非盲検継続投与試験（M11-327 試験）で発現した。全アダリムマブ解析対象集団における総曝露量（796.92 人年）は，プラセボ対照解析対象集団のプラセボ群における総曝露量（119.76 人年）より大幅に多かった。プラセボ対照解析対象集団のプラセボ群及び全アダリムマブ解析対象集団における曝露量で調整した発現率とその 95%信頼区間は，それぞれ 0（0.00–3.08）件/100 人年及び 0.75（0.28–1.64）件/100 人年であり，信頼区間に大きな重なりがみられた。

6 件中 4 件は脱髄又は多発性硬化症と報告され，2 件は視神経炎と報告された。視神経炎の 2 名に対して核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）検査を実施した結果，中枢神経系の脱髄疾患を示

唆する脳病変は認められなかった。更に，この 2 名のうち 1 名はベースラインでベーチェット病によるぶどう膜炎と診断された被験者であり，視神経炎は乳頭炎として報告され，その後，基本語の「視神経炎」にコーディングされた。本被験者の視神経炎は，ベーチェット病に伴う視神経の炎症である可能性が高いと考えられた。視神経炎が報告された他の 1 名では経過観察を，2 年を超えて継続したが，脳の脱髄を示す MRI 所見や臨床所見は認められなかった。

脱髄疾患が認められた全被験者の一覧を表 2.7.4-25 に示す。これらの事象の詳細を，ISS［5.3.5.3-1］Section 5.6.8 に記載した。1 件は M10-877 試験，残り 5 件は M11-327 試験で報告された。

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおいて，筋萎縮性側索硬化症（ALS）及び可逆性後白質脳症症候群（RPLS）は認められなかった。

表 2.7.4-24.　脱髄疾患（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

	プラセボ対照解析対象集団				全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)		アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)
脱髄疾患関連の有害事象全体	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	6 (1.3)[a]	6 (0.8)
脱髄	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.4)
多発性硬化症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
視神経炎	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)

PYs = 人年

a. 視神経炎が報告されたが，MRI 検査で脱髄疾患を示唆する病変が認められなかった 2 名（被験者番号 1020201 及び 1080402）を含む。6 件中 1 件は，M10-877 試験のベースラインでベーチェット病に伴うぶどう膜炎と報告された 1 名（被験者番号 1080402）において，非重篤な有害事象として認められた乳頭炎であった。本事象は「視神経炎」にコーディングされたが，臨床症状の経過に加え，MRI 検査で脱髄疾患を示唆する病変が否定され異常が認められなかったことから，脱髄性の事象には該当しなかった。

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.4　1.3，Table 2.4　1.4，Table 2.4　2.2.1，Table 2.4　2.2.2，Table 2.4　2.8.37.1，Table 2.4　2.8.37.2

表 2.7.4-25. 脱髄疾患が認められた被験者別の一覧（全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

被験者番号	二重盲検試験での投与群	発現時の年齢 / 性別 / 人種	試験期間 / 発現日[a]	発現時の投与日数[a]	持続期間(日)	MedDRA 基本語 (医師報告用語)	重篤性	重症度	アダリムマブとの因果関係	その他の情報，処置	被験者の詳細
1120102[b]	アダリムマブ	30 歳/女性/白人	DM/32	32	> 103	脱髄 (脱髄疾患)	重篤	高度	関連あり	診断名は特発性中間部ぶどう膜炎。ベースラインの 3 年前に実施した MRI 検査は正常。経過観察時の MRI 検査で MS の確定診断。	M10-880 CSR
1110103[c]	アダリムマブ	45 歳/女性/白人	OL/54	147	> 101	脱髄 (脱髄)	重篤	中等度	多分関連あり	診断名は特発性汎ぶどう膜炎。ベースラインで MRI 検査未実施。MS を示唆する MRI 所見あり。回復したが動作の安定性に後遺症あり。	ISS
1201302[c]	アダリムマブ	47 歳/男性/白人	OL/159	250	> 108	多発性硬化症 (多発性硬化症)	重篤	軽度	多分関連あり	診断名は特発性中間部ぶどう膜炎。ベースラインの MRI 検査の際，T2 強調画像で左側頭頭頂領域に非特異的な高信号域を 1 箇所確認。MS を示唆する MRI 所見あり。	ISS

被験者番号	二重盲検試験での投与群	発現時の年齢 / 性別 / 人種	試験期間 / 発現日[a]	発現時の投与日数[a]	持続期間(日)	MedDRA基本語(医師報告用語)	重篤性	重症度	アダリムマブとの因果関係	その他の情報，処置	被験者の詳細
1080402[c]	プラセボ	27 歳/男性/白人	POST/10	964	> 61	視神経炎(左眼の硝子体炎，左眼の視神経乳頭炎)	非重篤	高度	関連あり	診断名は後部ぶどう膜炎。MRI 検査で脱髄なし。	ISS
1020201[c]	プラセボ	57 歳/男性/白人	OL/220	395	> 391	視神経炎(視神経炎，両眼)	非重篤	高度	多分関連あり	診断名は特発性後部ぶどう膜炎。強直性脊椎炎及び平衡機能障害の既往あり。ベースラインで MRI 検査未実施。視神経炎と診断。MRI 検査では，脱髄を示す中枢神経系の所見なし。	ISS
2210151[c]	アダリムマブ	52 歳/女性/白人	OL/436	658	> 105	脱髄(脱髄)	非重篤	軽度	多分関連あり	診断名は特発性中間部ぶどう膜炎。ベースラインの MRI 検査は正常。MRI 検査で脱髄性事象と判明。	ISS

DM = 二重盲検，MedDRA = ICH 国際医薬用語集，MRI = 核磁気共鳴画像法，MS = 多発性硬化症，OL = 非盲検，POST = 投与終了後，

a. 「発現日」は，有害事象が発現した試験期間における治験薬初回投与日を起算日とし，「発現時の投与日数」は，二重盲検比較試験（M10-877 試験又は M10-880 試験）における治験薬初回投与日を起算日として算出した。

b. 被験者番号 1120102 は再燃により M10-877 試験を中止したが，再燃の時点で中止に至った有害事象も認められた。

c. 中止した被験者。

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.4　2.8.37.4

脱髄疾患とぶどう膜炎の関連は十分明らかにされており，特に中間部ぶどう膜炎の患者群でこの関連が顕著である。公表論文によると，中間部ぶどう膜炎患者における多発性硬化症の推定発現率は 1.5–3.4 件/100 人年，視神経炎の推定発現率は 0.5–1.0 件/100 人年である（Malinowski 1993a，Raja 1999，Prieto 2001）。Truven Health 社の MarketScan®保険請求データベースを対象に疫学調査（P150002 試験）を実施した。調査対象は，2000 年から 2014 年までに登録された合計 103877 名のデータとした。患者の特定，ぶどう膜炎及び脱髄疾患の診断，並びに発現率の算出の方法は治験実施計画書（社内資料）に記載した。データ解析の結果を以下の表 2.7.4-26 に示す。MarketScan®保険請求データベースによる調査データは，ぶどう膜炎の病型の中でも特に中間部ぶどう膜炎で，脱髄 / 多発性硬化症の発現率が高いとする公表論文のデータと同様であることが確認された。

表 2.7.4-26. MarketScan データから算出したぶどう膜炎患者での脱髄疾患及び視神経炎の発現率

	発現率 (件/100 人年)		
患者集団	脱髄 / 多発性硬化症	視神経炎	合計
ぶどう膜炎全体 [a]	0.40	0.33	0.71
中間部ぶどう膜炎	0.81	0.28	1.00
後部ぶどう膜炎	0.21	0.28	0.44
汎ぶどう膜炎	0.34	0.38	0.75

a. 中間部，後部，及び汎ぶどう膜炎を含むぶどう膜炎全体の発現率は，ぶどう膜炎の臨床試験に参加した各病型のぶどう膜炎患者を用いた標準化法により調整した。

引用元：Truven Health 社の MarketScan®保険請求データベース（社内資料）

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおける脱髄疾患の発現率とその 95%信頼区間を表 2.7.4-27. に示す。これらの推定値は全 6 件の報告から算出したため，「控えめな見積もり（診断がはっきりしないものを含む高めの推定値）」である。

表 2.7.4-27. ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおける，ぶどう膜炎患者での脱髄疾患及び視神経炎の発現率（全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

	曝露量	発現率 (件/100 人年) (95%信頼区間)		
病型	100 人年	脱髄 / 多発性硬化症	視神経炎	合計
ぶどう膜炎全体	796.92	0.50 (0.14–1.29)	0.25 (0.03–0.91)	0.75 (0.28–1.64)
中間部ぶどう膜炎	153.85	1.95 (0.40–5.70)	–	1.95 (0.40–5.70)
後部ぶどう膜炎	224.01	–	0.89 (0.11–3.23)	0.89 (0.11–3.23)
汎ぶどう膜炎	414.88	0.24 (0.01–1.34)	–	0.24 (0.01–1.34)

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.4__8

脱髄疾患及び視神経炎の報告件数が少なかったことに加え，ぶどう膜炎の各病型で曝露量が比較的低かったため，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，正確な発現率を算出できなかった（すなわち，信頼区間が広かった）。そのため，臨床試験での発現率と MarketScan®保険請求データベースによる背景発現率を比較する際には注意が必要である。このような限界はあったものの，すべてのぶどう膜炎を併合した場合の脱髄疾患の総発現率は同程度であった（それぞれ 0.75［信頼区間：0.28–1.64］件/100 人年及び 0.71 件/100 人年）。

中間部又は後部ぶどう膜炎患者については，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおける総発現率の方が，上述の背景発現率よりも数値上高かった。ただし，この 2 つの病型における発現率の信頼区間と，疫学調査で得られた発現率との間に重なりがみられた。以上のとおり，公表データ及び治験依頼者による Marketscan の調査データを解析した結果，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおける脱髄疾患の発現率は，アダリムマブ未投与のぶどう膜炎患者で予測される背景発現率を上回るものではなかった。

M10-877 試験及び M10-880 試験では，試験実施中に治験実施計画書が改訂され，スクリーニング時に脱髄疾患を有する患者の除外についてより厳格な除外基準が設定された（治験総括報告書の Appendix16.1__1 を参照）。特に，中間部ぶどう膜炎患者又はベースライン評価来院前 90 日以内に中間部ぶどう膜炎の徴候がみられた汎ぶどう膜炎患者については，ベースラインの MRI 検査に規定を設けた（表 2.4.7-28）。

表 2.4.7-28. ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで生じたベースラインの MRI 検査に関する規定の相違

改訂前の除外基準：	改訂後の除外基準：
中間部ぶどう膜炎患者で，症状や MRI 検査の結果から多発性硬化症などの脱髄疾患であることが示唆される患者。すべての中間部ぶどう膜炎患者は，中間部ぶどう膜炎と診断された時点又はそれ以降に頭部 MRI 検査を実施していなければならない。	中間部ぶどう膜炎患者又は中間部ぶどう膜炎の徴候（例：雪土手状混濁［snowbanking］又は雪玉状混濁［snowball］の存在又は病歴）が認められる汎ぶどう膜炎患者で，症状や MRI 検査の結果から多発性硬化症などの脱髄疾患であることが示唆される患者。すべての中間部ぶどう膜炎患者又は中間部ぶどう膜炎の徴候（例：雪土手状混濁［snowbanking］又は雪玉状混濁［snowball］の存在又は病歴）が認められる汎ぶどう膜炎患者は，ベースライン評価来院前 90 日以内に頭部 MRI 検査を実施していなければならない。

上記のとおり，より厳格な除外基準を設定した結果，スクリーニング時の脱落率は上昇し，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおける脱髄疾患の発現率は治験実施計画書改定前の 3.6%（1.5 件/100 人年）から改訂後には 0.6%（0.4 件/100 人年）に低下した。ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで脱髄疾患が認められた 6 名中 4 名は，治験実施計画書の改訂前に組入れられた被験者であった。

脱髄疾患を有する患者については，ヒュミラ®の添付文書上で注意喚起を行っている。多発性硬化症はぶどう膜炎と診断されてから数ヵ月から数年後に診断される場合があり，ぶどう膜炎

患者，特に中間部ぶどう膜炎患者では，この多発性硬化症が基礎にある可能性が高いことが知られている（Burkholder 2012）。複数の情報源から得られた中間部ぶどう膜炎患者での視神経炎及び多発性硬化症の発現率を，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおける発現率と比較した結果，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで発現率が上昇したというエビデンスはないことから，この発現件数は当該患者集団の原疾患であるぶどう膜炎を反映したものであり，新たな安全性シグナルには該当しないと考えられる。

日本人サブ試験解析集団

いずれの日本人サブ試験でも脱髄疾患及び他の神経系障害は認められなかった。また，非盲検の継続試験である M11-327 試験において，アダリムマブ投与を継続した日本人の被験者では脱髄疾患及び他の神経系障害は認められなかった。海外でのアダリムマブの添付文書と同様に国内の添付文書において「脱髄疾患」を警告及び使用上の注意に記載している。

汎血球減少症を含む血液障害

併合解析集団

プラセボ対照解析対象集団において，アダリムマブ群の 4 名及びプラセボ群の 1 名に血液障害が認められた。

全アダリムマブ解析対象集団では，12 名に血液障害学が認められた（表 2.7.4-18）。このうち高度と判断された事象はなかった。1 名（被験者番号 2120250）に重篤な有害事象として好中球減少症（経過の詳細を 2.7.6 項に記載）が認められたが，その他の事象はすべて非重篤と判断された。これらの被験者別一覧を，ISS（5.3.5.3-1）Table 45 に示した。

日本人サブ試験解析集団

血液障害は，いずれの日本人サブ試験でも認められなかった。

肝機能障害

併合解析集団

プラセボ対照解析対象集団において，アダリムマブ群の 2 名及びプラセボ群の 1 名に肝臓に関連する有害事象が認められた。

全アダリムマブ解析対象集団では，アダリムマブを投与された 6 名に肝臓に関連する有害事象が認められた（表 2.7.4-18）。いずれの事象も非重篤であった。これらの被験者の被験者別一覧を，ISS（5.3.5.3-1）Table 47 に示した。また，肝不全は認められなかった。

日本人サブ試験解析集団

肝機能障害は，いずれの日本人サブ試験でも認められなかった。

注射部位反応

併合解析集団

注射部位反応の発現率は，アダリムマブ群で 12.4%，プラセボ群で 8.8%（それぞれ 39.3 件/100 人年及び 19.2 件/100 人年）であった（表 2.7.4-29）。注射部位発疹の発現率は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より数値上高かった（$P = 0.068$）。全アダリムマブ解析対象集団において多く認められた注射部位反応は，注射部位疼痛（19 名［4.1%］）であった。重篤又は高度の注射部位反応は認められなかった（4-Month Safety Update［5.3.5.3-4］Table 2.4__2.8.43.4）。

表 2.7.4-29. プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で 2 名以上に認められた注射部位反応（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

	プラセボ対照解析対象集団				全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)		アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)
注射部位反応関連の有害事象全体	22 (8.8)	23 (19.2)	31 (12.4)	65 (39.3)	69 (14.9)	153 (19.2)
注射部位疼痛	13 (5.2)	13 (10.9)	10 (4.0)	21 (12.7)	19 (4.1)	36 (4.5)
注射部位発疹 [a]	1 (0.4)	1 (0.8)	7 (2.8)	7 (4.2)	16 (3.4)	18 (2.3)
注射部位紅斑	1 (0.4)	1 (0.8)	5 (2.0)	12 (7.3)	13 (2.8)	34 (4.3)
注射部位内出血	5 (2.0)	5 (4.2)	4 (1.6)	4 (2.4)	9 (1.9)	10 (1.3)
注射部位腫脹	0	0	4 (1.6)	5 (3.0)	7 (1.5)	9 (1.1)
注射部位反応	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.8)	4 (2.4)	4 (0.9)	9 (1.1)

PYs = 人年

a. $P = 0.068$

注： Fisher の直接確率法を用いたプラセボとアダリムマブ間の比較での P 値。$P \leq 0.100$ のみ提示

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.4 1.3, Table 2.4 1.4, Table 2.4 2.2.1, Table 2.4 2.2.2, Table 2.4 2.8.43.1, Table 2.4 2.8.43.2

日本人サブ試験解析集団

M10-877 試験の日本人サブ試験では注射部位反応は認められなかった。M10-880 試験の日本人サブ試験では，注射部位反応がアダリムマブ群の 1 名（被験者番号 2400355）で認められた。本被験者は 56 歳の女性であり，投与 50 日目に非重篤な注射部位発疹が認められた。本事象は軽度であり，治験責任医師により治験薬（アダリムマブ）との因果関係「多分関連あり」と判断された。被験者は M11-327 試験に移行し，本事象はアダリムマブの投与 363 日目で継続中であった。

ぶどう膜炎と関連する有害事象

併合解析集団

ぶどう膜炎と関連する事象とは，原疾患のぶどう膜炎と伴う既知の合併症であり，具体的には，既存のぶどう膜炎の悪化，霧視及び眼痛がこれに該当する。ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，指定の基本語を検索することにより，ぶどう膜炎と関連すると考えられる有害事象を特定した。この検索で使用した基本語の一覧を，ISS［5.3.5.3-1］Appendix C に添付した。特定された事象について，治験依頼者の盲検化された各試験の医学専門家が，当該試験の盲検解除前にぶどう膜炎との関連性を「関連あり」又は「関連なし」のいずれかで判定した。

プラセボ対照解析対象集団における，治験依頼者の医学専門家が判定したぶどう膜炎と関連する有害事象の発現率は，アダリムマブ群で 24.0%及びプラセボ群で 20.8%（それぞれ 49.6 件/100 人年及び 65.1 件/100 人年）であった（表 2.7.4-30）。眼痛の発現率は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より有意に高かった（$P = 0.099$）。

全アダリムマブ解析対象集団において多く認められたぶどう膜炎と関連する有害事象（発現率 10%以上）は，ぶどう膜炎（102 名［22.0%］）であった。

既存のぶどう膜炎の悪化は，アダリムマブ群で 20 名，プラセボ群で 17 名に認められた（表 2.7.4-30）。有害事象としてぶどう膜炎が認められた被験者のうち，アダリムマブ群の 20 名中 3 名及びプラセボ群の 17 名中 6 名の事象は，治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連あり」以上と判断された（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.4__2.4.1）。また，有害事象としてぶどう膜炎が認められた被験者のうち，高度の事象はプラセボ群の 17 名中 1 名に認められ，アダリムマブ群では認められなかった（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.4__2.3.1）。

霧視は，アダリムマブ群で 12 名，プラセボ群で 8 名に認められた（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.4__2.1.1）。有害事象として霧視が認められた被験者のうち，アダリムマブ群の 12 名中 2 名の事象は，治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連あり」以上と判断されたが，プラセボ群ではこれに該当する被験者はいなかった（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.4__2.4.1）。霧視の重症度はすべて軽度又は中等度であった（ISS Table 2.4__2.3.1）。

眼痛は，アダリムマブ群で 17 名，プラセボ群で 8 名に認められた（表 2.7.4-30）。すべての眼痛は治験薬との因果関係「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.4__2.4.1）。また，眼痛はすべて軽度又は中等度であった（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.4__2.3.1）。

全アダリムマブ解析対象集団では，治験依頼者の医学専門家が判定した重篤なぶどう膜炎と関連する有害事象が 13 名に認められた（4-Month Safety Update［5.3.5.3-4］Table 2.4__2.7.7.4）。これらの被験者別の一覧を，ISS Table 50 に示した。

M10-880 試験に登録されたプラセボ群の 1 名（被験者番号 2020266）に重篤なぶどう膜炎と関連する有害事象として網膜剥離（偽水晶体眼網膜剥離）が投与 363 日目に認めその 2 日後に再燃となった。被験者は M11-327 試験に移行し，本有害事象は事象発現から 117 日後に消失した。また，その消失後の 4 日目に再び同有害事象を認め 37 日後に消失した。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連なし」と判断され，特発性なものと考えられた。詳細は Appendix B に示す。

表 2.7.4-30. 治験依頼者の医学専門家によりによりぶどう膜炎と関連する有害事象と判定され，プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で 2 名以上に認められた事象（MedDRA 基本語別）（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

	プラセボ対照解析対象集団				全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ (N = 250) (PYs = 119.76)		アダリムマブ (N = 250) (PYs = 165.39)		アダリムマブ (N = 464) (PYs = 796.92)	
MedDRA 基本語	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)
ぶどう膜炎と関連する有害事象全体（治験責任医師による判定）	65 (26.0)	129 (107.7)	77 (30.8)	126 (76.2)	235 (50.6)	616 (77.3)
ぶどう膜炎と関連する有害事象全体（治験依頼者の医学専門家による判定）	52 (20.8)	78 (65.1)	60 (24.0)	82 (49.6)	208 (44.8)	438 (55.0)
ぶどう膜炎	17 (6.8)	19 (15.9)	20 (8.0)	21 (12.7)	102 (22.0)	169 (21.2)
眼痛 [a]	8 (3.2)	11 (9.2)	17 (6.8)	20 (12.1)	36 (7.8)	43 (5.4)
嚢胞様黄斑浮腫	13 (5.2)	24 (20.0)	10 (4.0)	12 (7.3)	40 (8.6)	61 (7.7)
硝子体浮遊物	6 (2.4)	12 (10.0)	6 (2.4)	10 (6.0)	17 (3.7)	29 (3.6)
黄斑浮腫	3 (1.2)	3 (2.5)	4 (1.6)	4 (2.4)	22 (4.7)	26 (3.3)
虹彩毛様体炎	2 (0.8)	2 (1.7)	4 (1.6)	4 (2.4)	20 (4.3)	24 (3.0)
虹彩癒着	2 (0.8)	2 (1.7)	2 (0.8)	2 (1.2)	2 (0.4)	2 (0.3)
虹彩炎	0	0	2 (0.8)	2 (1.2)	6 (1.3)	6 (0.8)
黄斑線維症	0	1 (0.8)	2 (0.8)	2 (1.2)	4 (0.9)	5 (0.6)
網膜剥離	2 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.6)	6 (1.3)	8 (1.0)

PYs = 人年

a. $P = 0.099$

注： Fisher の直接確率法を用いたプラセボとアダリムマブ間の比較での P 値。$P \leq 0.100$ のみ提示

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.4__1.3, Table 2.4__1.4, Table 2.4__2.2.1, Table 2.4__2.2.2, Table 2.4__2.7.7.1, Table 2.4__2.7.7.2

日本人サブ試験解析集団

M10-877 試験の日本人サブ試験では，2 名（アダリムマブ群 1 名，プラセボ群 1 名）で，ぶどう膜炎と関連する有害事象（治験責任医師及び治験依頼者の医学専門家による判定）が認められた。ぶどう膜炎と関連する有害事象により中止に至った被験者は認められなかった。

- 被験者番号 1400101（M10-877 試験の日本人サブ試験）は 52 歳の女性であり，アダリムマブ群にランダム割付けされた。投与 68 日目（投与終了後 4 日目）にぶどう膜炎が有害事象として認められ，投与 70 日目に再燃となった。
  被験者は M11-327 試験に移行し，本有害事象は事象発現から 57 日後に消失した。
  本事象は軽度であり，治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連なし」と判断された。
- 被験者番号 1400401（M10-877 試験の日本人サブ試験）は，70 歳の女性であり，プラセボ群にランダム割付けされた。投与 6 日目に硝子体出血が有害事象として認められ，有害事象は継続中に再燃となった。
  被験者は M11 327 試験に移行したが，本事象治療のための硝子体及び白内障手術の実施により試験を中止した。本有害事象は事象発現から 146 日後に消失した。
  本事象は軽度であり，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

M10-880 試験の日本人サブ試験では，ぶどう膜炎と関連する有害事象が 3 名（アダリムマブ群 3 名，プラセボ群 0 名）に認められた。医学専門家のレビューにより，2 名（アダリムマブ群）がぶどう膜炎と関連する有害事象と判定された。ぶどう膜炎と関連する有害事象により中止に至った有害事象は認められなかった。

- 被験者番号 2400351（M10-880 試験の日本人サブ試験）は 52 歳の女性であり，アダリムマブ群にランダム割付けされた。投与 54 日目に非重篤の黄斑浮腫及び虹彩炎が認められ，投与 82 日目に再燃となった。
  被験者は M11-327 試験に移行し，黄斑浮腫は継続中であり，虹彩炎は事象発現から投与 400 日後に消失した。
  本事象は軽度であり，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「関連なし」と判断された。
- 被験者番号 2400951（M10-880 試験，日本人サブ試験）は 34 歳の男性であり，アダリムマブ群にランダム割付けされた。投与 247 日目（投与終了後 1 日目）に非重篤の虹彩癒着及び黄斑浮腫が認められ，投与 247 日目に再燃となった。
  被験者は M11-327 試験に移行し，虹彩癒着は投与 883 日目時点で継続中であり，黄斑浮腫は投与 413 日後に消失した。
  本事象は軽度であり，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

その他の特に注目すべき有害事象

併合解析集団

アダリムマブを投与された 2 名に乾癬が認められた。また，注目すべき有害事象として，心筋梗塞，肺塞栓症，肺線維症，腸管穿孔，膵炎及び多形紅斑がアダリムマブ群の各 1 名に認められた。これらの事象の詳細又は被験者別一覧は，ISS（5.3.5.3-1）に記載した。

日本人サブ試験解析集団

M10-877 試験及び M10-880 試験の日本人サブ試験に組入れた被験者では他の注目すべき有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

M10-877 試験及び M10-880 試験については，有害事象の文章による説明を作成し，2.7.6 項に記載した。M11-327 試験についても，有害事象の文章による説明を作成し，ISS（5.3.5.3-1）Appendix D に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

併合解析集団

血液学的検査値，血液生化学検査値及び尿検査値のベースラインから最終来院時までの平均変化量は，プラセボ対照解析対象集団（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.5__1.1.1，Table 2.5__1.2.1 及び Table 2.5__1.3.1）及び全アダリムマブ解析対象集団（4-Month Safety Update［5.3.5.3-4］Table 2.5__1.1.2，Table 2.5__1.2.2 及び Table 2.5__1.3.2）ともに，臨床的に意味のある変化ではないと判断された。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群及びプラセボ群において，血液学的検査値，血液生化学検査値及び尿検査値がベースラインでの正常値又は異常高値から最終来院時に異常低値に変化した被験者又はベースラインでの異常低値又は正常値から最終来院時に異常高値に変化した被験者の割合は全般的に低く，臨床的に意味のある変化ではないと判断された。好中球数がベースラインでの正常値又は異常高値から最終来院時に異常低値に変化した被験者の割合は，アダリムマブ群（4.0%）の方がプラセボ群（0.4%）より高かった（ISS［5.3.5.3-1］Table 51）。

プラセボ対照解析対象集団（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.5__2.4.1）では，以下の血液学的検査項目において，ベースラインで CTC グレード 3 未満であった状態から，その後高度なグレード 3 以上への変動が認められた。

- ヘモグロビン（アダリムマブ群：1 名［0.4%］，プラセボ群：0 名）
- リンパ球数（アダリムマブ群：5 名［2.0%］，プラセボ群：6 名［2.4%］）
- 好中球数（アダリムマブ群：4 名［1.6%］，プラセボ群：0 名）
- 血小板数（アダリムマブ群：1 名［0.4%］，プラセボ群：0 名）

CTC グレード 3 以上の異常値が認められた被験者の割合において，アダリムマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

プラセボ対照解析対象集団（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.5__2.5.1）では，以下の血液生化学検査項目において，ベースラインで CTC グレード 3 未満であった状態から，その後高度なグレード 3 への変動が認められた。

- 血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（以下「SGPT」）/ ALT（アダリムマブ群：4 名［1.6%］，プラセボ群：4 名［1.6%］）
- 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（以下「SGOT」）/ AST（アダリムマブ群：3 名［1.2%］，プラセボ群：3 名［1.2%］）
- Ca（アダリムマブ群：0 名，プラセボ群：1 名［0.4%］）
- 血糖（アダリムマブ群：6 名［2.4%］，プラセボ群：8 名［3.2%］）
- 無機リン（アダリムマブ群：7 名［2.8%］，プラセボ群：9 名［3.6%］）
- Na（アダリムマブ群：2 名［0.8%］，プラセボ群：0 名）
- K（アダリムマブ群：4 名［1.6%］，プラセボ群：5 名［2.0%］）
- 中性脂肪（アダリムマブ群：1 名［0.4%］，プラセボ群：1 名［0.4%］）

CTC グレード 3 以上の異常値が認められた被験者の割合において，アダリムマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

臨床的に意義のある（以下「PCS」）基準に該当する肝機能検査値を示した被験者の割合は，アダリムマブ群とプラセボ群の間でおおむね同程度であった（表 2.7.4-31）。

表 2.7.4-31. PCS 基準に該当する肝機能検査値の発現被験者数及び発現率（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，併合解析集団）

	プラセボ対照解析対象集団		全アダリムマブ解析対象集団
	プラセボ (N = 250)	アダリムマブ (N = 250)	アダリムマブ (N = 464)
	n (%)	n (%)	n (%)
ALT ≥ 3 × ULN	2 (0.8)	2 (0.8)	11 (2.4)
ALT ≥ 5 × ULN	3 (1.2)	3 (1.2)	4 (0.9)
ALT ≥ 10 × ULN	0	1 (0.4)	2 (0.4)
ALT ≥ 20 × ULN	1 (0.4)	0	0
AST ≥ 3 × ULN	2 (0.8)	5 (2.0)	12 (2.6)
AST ≥ 5 × ULN	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.1)
AST ≥ 10 × ULN	0	0	1 (0.2)
AST ≥ 20 × ULN	1 (0.4)	0	0
総ビリルビン ≥ 2 × ULN	2 (0.8)	2 (0.8)	7 (1.5)
Al-P ≥ 1.5 × ULN	2 (0.8)	1 (0.4)	8 (1.7)
ALT / AST ≥ 3 × ULN と 総ビリルビン ≥ 1.5 × ULN の併発	0	0	0
ALT / AST ≥ 3 × ULN と 総ビリルビン ≥ 2 × ULN の併発	1 (0.4)	0	1 (0.2)

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.5__2.8.1，Table 2.5__2.8.2

プラセボ対照解析対象集団では，PCS 基準に該当する肝機能検査値を示し，かつ肝機能検査値の変動が認められた被験者の割合において，アダリムマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.5__2.6.1）。

肝機能検査値が得られた被験者を評価した結果，全アダリムマブ解析対象集団で報告された事象のうち，Hy's Law の基準に該当するものはなかった。アダリムマブ群の 3 名で ALT 又は AST 値が基準値上限（以下「ULN」）の 10 倍以上に上昇したが，このうち肝臓に関連する有害事象が認められた被験者はなく，肝トランスアミナーゼ値はアダリムマブの投与継続中に改善した。

プラセボ対照解析対象集団で認められたベースラインから最大値への変動を以下に示す。

- アルカリホスファターゼ（以下「Al-P」）：
  - アダリムマブ群：ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満から ULN の 1.5 倍未満への変動が 1 名（0.4%）。

・ プラセボ群：ULN の 1.5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 2 名（0.8%）。

- SGPT / ALT：
  - ・ アダリムマブ群：ULN の 1.5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 23 名（9.2%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 3 倍以上–5 倍未満への変動が 1 名（0.4%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 5 倍以上–8 倍未満への変動が 3 名（1.2%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 8 倍以上への変動が 1 名（0.4%），ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満から ULN の 3 倍以上–5 倍未満への変動が 1 名（0.4%），ULN の 3 倍以上–5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 1 名（0.4%）
  - ・ プラセボ群：ULN の 1.5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 11 名（4.4%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 3 倍以上–5 倍未満への変動が 2 名（0.8%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 5 倍以上–8 倍未満への変動が 2 名（0.8%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 8 倍以上への変動が 1 名（0.4%），ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満から ULN の 8 倍以上への変動が 1 名（0.4%），ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満から ULN の 1.5 倍未満への変動が 1 名（0.4%）
- SGOT / AST：
  - ・ アダリムマブ群：ULN の 1.5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 16 名（6.4%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 3 倍以上–5 倍未満への変動が 4 名（1.6%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 5 倍以上–8 倍未満への変動が 3 名（1.2%），ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満から ULN の 3 倍以上–5 倍未満への変動が 1 名（0.4%），ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満から ULN の 1.5 倍未満への変動が 2 名（0.8%）
  - ・ プラセボ群：ULN の 1.5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 7 名（2.8%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 3 倍以上–5 倍未満への変動が 2 名（0.8%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 8 倍以上への変動が 3 名（1.2%），ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満から ULN の 1.5 倍未満への変動が 1 名（0.4%），ULN の 3 倍以上–5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 1 名（0.4%）
- 総ビリルビン：
  - ・ アダリムマブ群：ULN の 1.5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 6 名（2.4%）
  - ・ プラセボ群：ULN の 1.5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 3 名（1.2%），ULN の 1.5 倍以上-3 倍未満から ULN の 1.5 倍未満への変動が 1 名（0.4%）

全アダリムマブ解析対象集団では，PCS 基準に該当する肝機能検査値において，以下に示すベースラインから最大値への変動が認められた（4-Month Safety Update［5.3.5.3-4］Table 2.5__2.6.2）。

- Al-P：ULN の 1.5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 7 名（1.5%），ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満から ULN の 1.5 倍未満への変動が 1 名（0.2%）。

- SGPT / ALT : ULN の 1.5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 56 名（12.1%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 3 倍以上–5 倍未満への変動が 10 名（2.2%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 5 倍以上–8 倍への変動が 4 名（0.9%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 8 倍以上への変動が 2 名（0.4%），ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満から ULN の 3 倍以上–5 倍への変動が 1 名（0.2%），ULN の 3 倍以上–5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 2 名（0.4%），ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満から ULN の 1.5 倍未満への変動が 1 名（0.2%）。
- SGOT / AST : ULN の 1.5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 51 名（11.0%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 3 倍以上–5 倍への変動が 9 名（1.9%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 5 倍以上–8 倍への変動が 4 名（0.9%），ULN の 1.5 倍未満から ULN の 8 倍以上への変動が 3 名（0.6%），ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満から ULN の 3 倍以上-5 倍への変動が 3 名（0.6%），ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満から ULN の 1.5 倍未満への変動が 3 名（0.6%）。
- 総ビリルビン : ULN の 1.5 倍未満から ULN の 1.5 倍以上–3 倍未満への変動が 15 名（3.2%），ULN の 3 倍以上–5 倍未満から ULN の 5 倍以上–8 倍への変動が 1 名（0.2%）

<u>日本人サブ試験解析集団</u>

日本人サブ試験の結果は，いずれのサブ試験もぶどう膜炎の臨床開発プログラムで得られた結果と同様であった。

血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査のベースラインから最小値，最大値及び最終来院時の測定値への平均変化量は，アダリムマブ群及びプラセボ群で同程度であった。血液学的検査では，ベースラインから最小値，最大値及び最終来院時までの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査の評価項目でのシフトテーブルでの変化は，いずれの日本人サブ試験においても多く認められなかった。血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査のシフトテーブルの結果は，アダリムマブ群及びプラセボ群で同様であり，ぶどう膜炎での臨床開発プログラムの併合解析集団の結果とも同様であった。

M10-877 試験の日本人サブ試験では，試験期間中（投与 1 日目［ベースライン］から最終来院時［治験薬の最終投与後 70 日目を含む］）の臨床的に意義のある（CTC グレード 3 以上）血液学的検査結果値（リンパ球数）が各群 2 名に認められた。アダリムマブ群の 2 名は，いずれもベースラインでのリンパ球数が CTC グレード 3 未満であり，このうち 1 名が投与 28 日目に CTC グレード 4 のリンパ球数が認められ，他の 1 名は投与 28 日目及び投与 42 日目に CTC グレード 3 のリンパ球数が認められた。アダリムマブ群のいずれの被験者も投与を中止せずにリンパ球数が回復した。プラセボ群の 2 名は，ベースラインでのリンパ球数が CTC グレード 3 以上であり，1 名は投与後に CTC グレード 3 以上のリンパ球数は認められず，他の 1 名は，投与後のリンパ球数は，投与 57 日目まで CTC グレード 3 であった。プラセボ群のいずれの被験者も，リンパ球数は投与を中止せずに回復した。

M10-877 試験の日本人サブ試験での血液生化学検査値のほとんどの変化は一過性であり，最終来院時までに回復した。臨床的に意義のある変化（CTC グレード 3 以上）がプラセボ群の 2 名に認められ，アダリムマブ群では認められなかった。プラセボ群の 1 名は無機リンのベースラインのみでの異常値であり，他の 1 名はベースラインでの血糖値が CTC グレード 3 であり，投与 7 日目にグレード 2，投与 28 日目（二重盲検期間での最終来院時）にグレード 3 及び投与終了後の来院でグレード 4 であった。M10-877 試験での日本人サブ試験では臨床的に意義のある肝機能検査値上昇及び Hy's Law に該当する被験者は認められなかった。

M10-880 試験の日本人サブ試験では，臨床的に意義のある（CTC グレード 3 以上）の血液学的検査の変化がアダリムマブ群の 1 名に認められた。この変化はスクリーニング / 投与 1 日目（ベースライン）から最終来院（最終投与後 70 日目を含む）に認められた。本被験者では CTC グレード 3 の好中球数減少が投与 140 日目のみに認められ，この変化は一過性と考えられ，試験期間中に回復した。

M10-880 試験の日本人サブ試験でのプラセボ群において臨床的に意義のある血液生化学検査値（CTC グレード 3 以上）がスクリーニング / 投与 1 日目（ベースライン）から最終来院（最終投与後 70 日目を含む）に 1 名に認められた。本被験者では CTC グレード 3 の血糖値の上昇が投与 15 日目のみに認められた。この変化は一過性であると考えられ，投与期間中に回復した。M10-880 試験の日本人サブ試験では，アダリムマブ群の 2 名に臨床的に意義のある肝機能検査値の上昇が認められた。いずれの被験者も CTC グレード 2 以下であり，Hy's Law には該当しなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン測定値の平均変化量は，プラセボ対照解析対象集団（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.6__1.1）及び全アダリムマブ解析対象集団（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.6__1.2）ともに，臨床的に意味のある変化ではないと判断された。

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，妊娠反応陽性又は妊娠が 3 件報告された。これらの被験者の詳細を M10-877 試験の治験総括報告書に記載し，M11-327 試験については，ISS（5.3.5.3-1）Appendix D に記載した。また，M11-327 試験に登録された被験者 1 名（被験者番号 2401154，28 歳，日本人）が投与 4 週評価来院時の尿妊娠検査で陰性であったが，その後，妊娠が判明し試験を中止した。本被験者は 2015 年 8 月 31 日のカットオフ日時点で妊娠継続中であった。

プラセボ対照解析対象集団では，全般的に眼圧上昇の傾向が認められ，発現率は両群で同程度であった。悪い方の眼でベースライン（0–30 mmHg）から 30 mmHg 超への眼圧上昇が認められた被験者は，アダリムマブ群で 5 名，プラセボ群で 3 名であった。良い方の眼でベースライン（0–30 mmHg）から 30 mmHg 超への眼圧上昇が認められた被験者は，アダリムマブ群で 1 名，プラセボ群で 2 名であった（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.5__3.1.1）。眼圧上昇に伴う有害事象は，アダリムマブ群で 9 名，プラセボ群で 4 名に認められた。これらの事象はすべて軽度又は中等度

であった。このうち，アダリムマブ又はプラセボとの因果関係が関連ある事象はなく，大部分（アダリムマブ群：5/9 名，プラセボ群：3/4 名）はプレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された。1 名の被験者に重篤な有害事象として眼圧が認められ，本事象の詳細を ISS（5.3.5.3-1）Appendix D に記載した。

水晶体核混濁のグレード，水晶体皮質混濁のグレード及び水晶体後嚢下混濁のグレードのベースラインからの変動はおおむね軽微であった。

プラセボ対照解析対象集団では，アダリムマブ群の 3 名において，水晶体混濁の 3 項目中 1 項目以上で少なくとも片眼のグレードがベースラインから 2 段階上昇したのに対し（ISS［5.3.5.3-1］Table 2.5__3.5.1），プラセボ群ではこれに該当した被験者はいなかった。

日本人サブ試験解析集団

バイタルサイン及び水晶体混濁で臨床的に意味のある変化は，いずれの日本人サブ試験でも認められず，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでの併合解析集団と同様であった。

シフトテーブルでは眼圧の上昇の変動が認められたが，いずれの日本人サブ試験においても両群の発現率は同程度であった。眼圧の上昇（ベースラインでの 0–30 mmHg から 30 mmHg 超）は，M10-877 試験の日本人サブ試験ではアダリムマブ群では認められず，プラセボ群で 2 名に認められた（悪い方の眼）。M10-880 試験の日本人サブ試験ではアダリムマブ群の 2 名（悪い方の眼）及びプラセボ群の 1 名（良い方の眼）に認められた。

妊娠はいずれの日本人サブ試験でも認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

以下に示す併合解析集団の部分集団を対象に，有害事象の発現件数及び発現率を全体，器官別大分類別並びに基本語別に評価したほか，特に注目すべき有害事象の全体の発現件数及び発現率についても評価した。非感染性ぶどう膜炎は，多様な病態を示す疾患である。患者の人口統計学的特性及びベースライン特性に加えて，ぶどう膜炎の病型及び診断も，アダリムマブの忍容性を評価する際に考慮すべき潜在的な変動要因である。このため，特定の部分集団を対象とした安全性解析を実施した。なお，これらの部分集団の被験者数が少なかったため，部分集団解析から得られた結論には限界がある。

M10-877 試験及び M10-880 試験の日本人サブ試験では，被験者数が少なかかったため，部分集団解析は実施しなかった。

2.7.4.5.1 内因性要因

器官別大分類別並びに基本語別の有害事象の発現件数及び発現率について，性別，年齢，人種，ぶどう膜炎の病型及び黄斑浮腫の有無別に，部分集団解析を実施した。

プラセボ対照解析対象集団では，部分集団間で統計学的に有意な差がわずかに認められたが，臨床的に意味のある差は認められなかった。有害事象をぶどう膜炎のカテゴリー別に解析したところ，治験責任医師が判定したぶどう膜炎と関連する有害事象において統計学的に有意な交互作用が認められた（$P = 0.024$）。

2.7.4.5.2　外因性要因

器官別大分類別並びに基本語別の有害事象の発現件数及び発現率について，地域，ベースラインでの併用薬（免疫抑制剤，アザチオプリン，シクロスポリン，メトトレキサート，ミコフェノール酸モフェチル［又は相当する薬剤］及びタクロリムス），ベースラインでのプレドニゾン経口剤の使用の有無，直近の再燃時に使用したプレドニゾンの投与量及び規定のプレドニゾンの漸減を完了した後のステロイドによる全身療法の有無別に，部分集団解析を実施した。

プラセボ対照解析対象集団では，部分集団間で統計学的に有意な差がわずかに認められたが，臨床的に意味のある差は認められなかった。以下の部分集団で，統計学的に有意な交互作用が認められた。

- ベースラインでのミコフェノール酸モフェチル（又は相当する薬剤）の使用：プレドニゾンと関連ある有害事象（$P = 0.019$）
- ベースラインでのプレドニゾン経口剤の使用：アレルギー反応（$P = 0.048$）
- 直近の再燃時に使用したプレドニゾンの投与量：治験依頼者の医学専門家が判定したぶどう膜炎と関連する有害事象（$P = 0.003$）及び感染症（$P = 0.006$）

2.7.4.5.3　薬物相互作用

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，特定の薬物相互作用についての評価は行わなかった。ただし，M10-877 試験及び M10-880 試験ともに，試験組入れ時に使用中であった生物製剤以外の免疫抑制剤のうち，ベースライン前 28 日以内に増量していない免疫抑制剤 1 剤の投与を継続できることとした。当該免疫抑制剤の用量は試験期間をとおして一定とし，治験総括報告書の 9.4.7.2 項に示した許容範囲内で維持するよう規定した。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，女性被験者に対して，妊娠の可能性がないこと（閉経後 1 年以上経過している女性又は両側卵管結紮術，両側卵巣摘除及び / 又は子宮摘出により外科的に不妊となった女性と定義）又は妊娠可能であるが，試験期間をとおして治験薬の最終投与後 150 日目まで既定された避妊法を使用することを義務付けた。授乳中又は妊娠中の女性は，これらの試験への参加から除外された。スクリーニング期間中の血清妊娠検査，ベースラ

イン評価来院時の尿妊娠検査及びその後の全評価来院時の尿妊娠検査で，妊娠反応が必ず陰性であることとした。

いずれかの試験中に妊娠した被験者に対しては，治験薬の投与を中止した。試験期間中に被験者が妊娠した場合，治験実施施設が妊娠を知ってから 1 営業日以内に治験依頼者に連絡することとした。妊娠に関する情報（妊娠の転帰を含む）は，治験薬の初回投与日から最終投与後 150 日目まで収集した。

被験者の妊娠は有害事象とはみなさなかったが，妊娠の結果生じた選択的妊娠中絶，自然流産，死産又は先天異常は重篤な有害事象として取り扱い，治験実施施設が当該事象を知ってから 24 時間以内に治験依頼者に報告することとした。

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，妊娠反応陽性又は妊娠が 3 件報告された（2.7.4.4 項）。この 3 件の妊娠の転帰は，妊娠中絶，異所性妊娠及び妊娠検査での偽陽性による治験薬投与継続が各 1 名であった。また，上記 3 件と別に被験者 1 名に妊娠が判明し試験を中止した（2.7.4.4 項）。

2.7.4.5.5 過量投与

2015 年 8 月 31 日のデータカットオフ日時点で，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおいてアダリムマブの過量投与の報告はなく，アダリムマブ添付文書の該当項の記載に変更はない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

被験者でのアダリムマブ乱用を示すエビデンスはなく，今後も乱用の可能性はないと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

アダリムマブの投与中止後に適切な治療等が行われない場合，ぶどう膜炎の症状が悪化するおそれがあるが，それ以外にアダリムマブの投与中止で予測される離脱症状はない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ぶどう膜炎の試験において，アダリムマブによる自動車の運転能又は機械操作能への影響を示す直接的なエビデンスはなかった。

2.7.4.6 市販後データ

アダリムマブは最初に，米国，EU 及び日本でそれぞれ 2002 年，2003 年及び 2008 年に関節リウマチの適応で承認され，以降，世界 90 ヵ国以上で承認されている。その他にも，米国，EU をはじめ世界各国で，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，潰瘍性大腸炎（以下「UC」），若年性特

発性関節炎（以下「JIA」），成人及び小児クローン病（以下「CD」），成人及び小児乾癬などの適応で承認されている。国際誕生日（2002 年 12 月 31 日）から 2014 年 12 月 31 日までの製造販売後の推定累積曝露量は 350 万人年である。アダリムマブの安全性プロファイルは，現行の添付文書及び医薬品リスク管理計画で明確にされている。

治験依頼者では，アダリムマブの安全性について標準的な製造販売後調査を実施中であり，その中で新たな問題となるような安全性シグナルがないか継続的にモニタリングを行っている。本調査の対象は，臨床試験での重篤な有害事象報告，並びに自発的な情報源，文献，規制当局，製造販売後試験及び登録システムからのすべての報告である。アダリムマブの安全性評価用として現在稼働中の登録システム（JIA，CD，UC，乾癬及び妊娠を含む）には，約 32000 名の成人及び小児患者が登録されている。アッヴィ社が運営するレジストリー研究（ReAlise）の 1 つには，これまでに中等度から高度の関節リウマチ患者 3435 名（アダリムマブ曝露量：12193.3 人年）が登録され，既に登録を完了している。日本では関節リウマチを対象にした製造販売後調査（7740 名）及び CD 患者を対象にした製造販売後調査（1693 名）を実施しており，報告書を 2012 年 3 月 28 日及び 2014 年 2 月 28 日に PMDA に提出した。また，尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎及び JIA を対象とした製造販売後調査を実施している中間解析を報告している。また，日本では製造販売後調査での登録が継続中である。製造販売後の使用成績から特定された新たな安全性リスクは，調査対象品目の添付文書等に反映される。

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，新たな安全性リスクは認められなかった。原疾患であるぶどう膜炎の病態と関連する事象を除き，ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブの安全性プロファイルは，他の適応症で確立されている安全性プロファイルと一致している。ぶどう膜炎における安全性データは，アダリムマブの既存の安全性データベースを補完するものであり，既承認適応症で得られているアダリムマブの良好なベネフィット / リスクプロファイルへの影響はない。

考察及び結論

特発性の非感染性ぶどう膜炎は，基礎にある併存疾患と関連している場合が多い。特に，ぶどう膜炎などの眼病変は，サルコイドーシスの初期症状としてだけではなく，経過観察中にも頻発する。眼病変はサルコイドーシスの徴候が全身に現れる数年前から存在している可能性があることはあまり知られていない（Rizzato 1996）。このほか，脱髄疾患とぶどう膜炎の関連が十分明らかにされており，特に毛様体扁平部炎を有する患者群でこの関連が顕著である（Malinowski 1993a，Raja 1999，Prieto 2001，Malinowski 1993b，Marrie 2015，Messenger 2015，Scanff 2008）。更に，中間部，後部又は汎ぶどう膜炎の患者集団の場合，原疾患を考えると，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで認められたようなぶどう膜炎と関連する事象が発現することが予測される。

安全性の評価は，併合解析集団であるプラセボ対照解析対象集団（M10-877 試験又は M10-880 試験でアダリムマブ又はプラセボにランダム化され，二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与され

た被験者）及び全アダリムマブ解析対象集団（M10-877 試験，M10-880 試験又は M11-327 試験でアダリムマブを二重盲検下又は非盲検下で 1 回以上投与された被験者）の合計 2 つの解析対象集団を対象に実施した。また，M10-877 試験及び M10-880 試験の日本人サブ試験での安全性も評価した。なお，実施中の非盲検継続投与試験（M11-327 試験）について，申請時の本概要ではデータカットオフ日を 2015 年 4 月 30 日として作成し提出した。更に，データカットオフ日を 2015 年 8 月 31 日に設定し，本概要の安全性データを更新した（本概要における記載は更新データに基づき改訂した）。

本概要に示した安全性の結果から，以下の結論が裏付けられた。

- プラセボ対照解析対象集団における安全性プロファイルは，アダリムマブ群とプラセボ群で類似していた。
  - 有害事象全体の発現率はアダリムマブ群（87.2%）の方がプラセボ群（80.4%）より高く，基本語別の発現率も，大半の有害事象でアダリムマブ群の方が高かった。ただし，曝露量で調整した発現率は両群で同程度であった（それぞれ 957.2 件/100 人年及び 957.7 件/100 人年）。両群に共通して認められた主な有害事象（発現率 10%以上）は，鼻咽頭炎，関節痛，頭痛及び疲労であった。
  - M11-327 試験は 2 つの主要試験と比較してアダリムマブの曝露期間が長かったが，全般的に同試験における有害事象の発現率は，2 つの主要試験のアダリムマブ群で報告された発現率を上回るものではなかった。
  - 治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連あり」又は「関連あり」と判断された有害事象の発現率は，アダリムマブ群（45.2% [217.1 件/100 人年]）の方がプラセボ群（35.2% [162.0 件/100 人年]）より高かった。
  - ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現件数は，アダリムマブ群（26 件）の方がプラセボ群（19 件）より多かった。
  - 重篤な有害事象の発現率は低く，有害事象による中止した被験者も少なかった。重篤な有害事象の発現率は，アダリムマブ群で 10.0%，プラセボ群で 6.4%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，アダリムマブ群で 8.8%，プラセボ群で 4.8%であった。
- ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで報告された特に注目すべき有害事象は，アダリムマブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であるか又は原疾患のぶどう膜炎から予測可能な事象であった。
  - プラセボ対照解析対象集団における感染症の発現率は，アダリムマブ群で 49.2%，プラセボ群で 35.6%であった。ただし，感染症関連の有害事象の曝露量で調整した発現率は，アダリムマブ群（147.5 件/100 人年）とプラセボ群（143.6 件/100 人年）で同程度であった。ほとんどの感染症は軽度又は中等度であり，多くは治験薬との因果関係「多分関連あり」以上と判断された。アダリムマブ群の 7 名（2.8%）及びプラセボ群の 4 名（1.6%）に重篤な感染症が認められた。
  - プラセボ対照解析対象集団では，アダリムマブ群の 1 名に活動性結核が認められたが，プラセボ群では発現しなかった。また，アダリムマブ群の 4 名（1.6%）及びプラセボ群の 1 名（0.4%）が結核菌群検査陽性と報告された。全アダリムマブ解析対象集団では，2 名に活動性結核（0.3 件/100 人年）が認められたほか，17

名が結核菌群検査陽性で潜伏結核ありと判定された。治験実施計画書の規定に従い，結核菌群検査陽性の 12 名中 10 名に対して投与 52 週の評価来院時に再検査を実施したところ，菌陰性化が確認された。2 名（被験者番号 1070102 及び 1201303）は結核予防薬の投与を継続しながら M10-877 試験に参加した。潜伏結核が認められた 17 名から活動性結核の報告はなかった。

- プラセボ対照解析対象集団において，悪性腫瘍がアダリムマブ群の 4 名に各 1 件認められた。全アダリムマブ解析対象集団では，13 名に悪性腫瘍が認められた。基底細胞癌が 3 名に認められたのを除き，いずれの種類の悪性腫瘍も各 1 名から報告された。このうち多形性神経膠芽細胞腫の 1 件が，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「関連あり」と判断された。神経膠芽細胞腫を除き，これらの悪性腫瘍はアダリムマブの添付文書に記載されている既知の事象（基底細胞癌など）であるか又は治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「関連なし」と判断された。ただし，いずれの種類の悪性腫瘍も報告件数が少なかったため，因果関係を評価することは困難である。アダリムマブを投与した被験者全体での悪性腫瘍の発現率は，成人を対象とした他のアダリムマブ試験で報告されている発現率と同程度であった。
- プラセボ対照解析対象集団におけるアレルギー反応の発現率は，アダリムマブ群で 6.0%，プラセボ群で 5.2%であった。
- プラセボ対照解析対象集団において，アダリムマブ群の 6 名及びプラセボ群の 2 名にサルコイドーシスが認められた。全アダリムマブ解析対象集団では，8 名にサルコイドーシスが認められた。このうち 5 件は，ぶどう膜炎の原因疾患である既存のサルコイドーシスの悪化又は増悪と判断された。
- 全アダリムマブ解析対象集団において，6 名に脱髄疾患又は視神経炎が認められた。6 件中 2 件は，後部ぶどう膜炎患者で報告された視神経炎であった。視神経炎の 2 名に対して MRI 検査を実施した結果，脱髄を示唆する脳病変は認められなかった。この 2 名のうち 1 名はベースラインでベーチェット病によるぶどう膜炎と診断された被験者であり，視神経炎は乳頭炎として報告され，その後，基本語の「視神経炎」にコーディングされた。本被験者の視神経炎は，ベーチェット病に伴う視神経の炎症の可能性が高いと考えられた。視神経炎が報告されたもう 1 名では，経過観察を 2 年間継続したが脳の脱髄を示す MRI 所見や臨床所見は認められなかった。残り 4 件（3 件は脱髄，1 件は多発性硬化症にコーディング）のうち 3 件は，ベースライン時の診断名が中間部ぶどう膜炎であった被験者からの報告であり，1 件はベースライン時の診断名が汎ぶどう膜炎であった被験者からの報告であった。アダリムマブに関する臨床試験では脱髄疾患及び視神経炎の総発現率（0.75 件/100 人年）が低めに算出されているものの，保険請求データベースを用いて算出したアダリムマブ未投与のぶどう膜炎患者における背景発現率

（0.71 件/100 人年）と同程度であった。この結果に加え，脱髄疾患とぶどう膜炎（特に中間部ぶどう膜炎）との関連が明らかにされていることからも，アダリムマブ投与とぶどう膜炎の患者集団における脱髄疾患との間に因果関係があると判断することはできない。ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，アダリムマブの他の適応症の臨床開発プログラムと比較して脱髄疾患の発現率が高かったが，原疾患のぶどう膜炎を反映した上昇であると考えられた。

- 注射部位反応の発現率は，アダリムマブ群で 12.4%，プラセボ群で 8.8%（それぞれ 39.3 件/100 人年及び 19.2 件/100 人年）であった。
- 治験依頼者の医学専門家が判定したぶどう膜炎と関連する有害事象の発現率は，アダリムマブ群で 24.0%，プラセボ群で 20.8%（それぞれ 49.6 件/100 人年及び 65.1 件/100 人年）であった。

- 臨床検査値及びバイタルサインの変化は全般的に有意ではなく，臨床的に意味のある変化ではないと判断された。
- 有害事象の部分集団解析の結果，部分集団間で臨床的に意味があると判断される有意差は認められなかった。
- 全アダリムマブ解析対象集団（2015 年 8 月 31 日時点での M11-327 試験の長期データを含む）で認められた有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は，アダリムマブの既知の安全性プロファイルと同様であるか，原疾患のぶどう膜炎から予測可能な事象であった。
- M10-877 試験及び M10-880 試験の日本人サブ試験における安全性プロファイルは，有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象で評価した結果，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムの併合解析集団での結果と同様であった。

活動性又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におけるアダリムマブの安全性プロファイルは，アダリムマブの既に承認されている適応症で確立されており，現行のヒュミラ添付文書に記載されている安全性プロファイルとほぼ同様である。ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，新たな安全性リスクは認められていない。有害事象のうち脱髄，サルコイドーシス及びぶどう膜炎と関連する事象は，ぶどう膜炎と関連することが知られている。ただし，アダリムマブの投与が見込まれるぶどう膜炎患者では脱髄の潜在的リスクがあることから，患者の安全を確保するため，ヒュミラ添付文書でこの安全性リスクについて十分に注意喚起する予定である。

本概要に示した安全性データから，活動性又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を有する成人患者に対するアダリムマブの投与は安全であり，忍容性も良好であることが確認された。また，非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブの安全性プロファイルは，日本人被験者及び西洋人被験者で同様であった。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 付録 A

TABLE 2.4__1.1.I

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
SUBJECTS WITH:							
ANY ADVERSE EVENT (AE)	201	(80.4)	218	(87.2)	419	(83.8)	0.052
ANY AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	88	(35.2)	113	(45.2)	201	(40.2)	0.028
ANY AE PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADA/PLO* RELATED$	137	(54.8)	153	(61.2)	290	(58.0)	
ANY AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	105	(42.0)	117	(46.8)	222	(44.4)	
ANY SEVERE AE	19	(7.6)	26	(10.4)	45	(9.0)	
ANY SERIOUS AE	16	(6.4)	25	(10.0)	41	(8.2)	
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	4	(1.6)	9	(3.6)	13	(2.6)	
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	6	(2.4)	3	(1.2)	9	(1.8)	
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF ADA/PLO*	12	(4.8)	22	(8.8)	34	(6.8)	
ANY AE LEADING TO DEATH	0		2	(0.8)	2	(0.4)	
ANY UVEITIS RELATED AE BY INVESTIGATOR	65	(26.0)	77	(30.8)	142	(28.4)	
ANY UVEITIS RELATED AE BY ADJUDICATION	52	(20.8)	60	(24.0)	112	(22.4)	
INFECTIONS	89	(35.6)	123	(49.2)	212	(42.4)	0.003
SERIOUS INFECTION	4	(1.6)	7	(2.8)	11	(2.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ADALIMUMAB USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.1.I

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
LEGIONELLA INFECTION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
DIVERTICULITIS	0	0	0	
OPP. INFECTION (EXCLUDING ORAL CANDIDIASIS AND TB)	0	0	0	
ORAL CANDIDIASIS	0	2 (0.8)	2 (0.4)	
TUBERCULOSIS	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)	
ACTIVE TUBERCULOSIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
LATENT TUBERCULOSIS	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (1.0)	
PARASITIC INFECTIONS	0	0	0	
REACTIVATION HEPATITIS B	0	0	0	
PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)	0	0	0	
MALIGNANCIES	0	4 (1.6)	4 (0.8)	
LYMPHOMA	0	0	0	
HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMAS (HSTCL)	0	0	0	
NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
MELANOMA	0	0	0	
LEUKAEMIA	0	0	0	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ADALIMUMAB USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.1.I

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
OTHER MALIGNANCIES	0		3	(1.2)	3	(0.6)	
ALLERGIC REACTIONS (INCLUDING ANGIOEDEMA, ANAPHYLAXIS)	13	(5.2)	15	(6.0)	28	(5.6)	
LUPUS-LIKE REACTIONS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
VASCULITIS	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	
CUTANEOUS VASCULITIS	0		0		0		
NON-CUTANEOUS VASCULITIS	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	
SARCOIDOSIS	2	(0.8)	6	(2.4)	8	(1.6)	
AUTOIMMUNE HEPATITIS	0		0		0		
MYOCARDIAL INFARCTION	0		0		0		
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	0		0		0		
CONGESTIVE HEART FAILURE	0		0		0		
PULMONARY EMBOLISM	0		0		0		
INTERSTITIAL LUNG DISEASE	0		0		0		
INTESTINAL PERFORATION	0		0		0		
PANCREATITIS	0		0		0		
STEVEN'S JOHNSON SYNDROME	0		0		0		

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ADALIMUMAB USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.1.I

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
ERYTHEMA MULTIFORME	0	0	0	
WORSENING AND NEW ONSET OF PSORIASIS	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
DEMYELINATING DISORDERS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS	0	0	0	
REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME	0	0	0	
HEMATOLOGIC DISORDERS INCLUDING PANCYTOPENIA	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (1.0)	
LIVER FAILURE AND OTHER LIVER EVENTS	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)	
HUMIRA ADMINISTRATION RELATED MEDICATION ERRORS	0	0	0	
INJECTION SITE REACTIONS	22 (8.8)	31 (12.4)	53 (10.6)	
DEATHS#	0	3 (1.2)	3 (0.6)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ADALIMUMAB USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.1.J

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET - ONLY JAPAN)

	PLACEBO (N=24) n (%)	ADALIMUMAB (N=24) n (%)	TOTAL (N=48) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
SUBJECTS WITH:				
ANY ADVERSE EVENT (AE)	17 (70.8)	19 (79.2)	36 (75.0)	
ANY AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	0	4 (16.7)	4 (8.3)	
ANY AE PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADA/PLO* RELATED$	5 (20.8)	8 (33.3)	13 (27.1)	
ANY AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	4 (16.7)	9 (37.5)	13 (27.1)	
ANY SEVERE AE	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
ANY SERIOUS AE	1 (4.2)	3 (12.5)	4 (8.3)	
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (4.2)	
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF ADA/PLO*	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
ANY AE LEADING TO DEATH	0	0	0	
ANY UVEITIS RELATED AE BY INVESTIGATOR	1 (4.2)	4 (16.7)	5 (10.4)	
ANY UVEITIS RELATED AE BY ADJUDICATION	1 (4.2)	3 (12.5)	4 (8.3)	
INFECTIONS	6 (25.0)	10 (41.7)	16 (33.3)	
SERIOUS INFECTION	0	0	0	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ADALIMUMAB USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.1.J

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET - ONLY JAPAN)

	PLACEBO (N=24) n (%)	ADALIMUMAB (N=24) n (%)	TOTAL (N=48) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
LEGIONELLA INFECTION	0	0	0	
DIVERTICULITIS	0	0	0	
OPP. INFECTION (EXCLUDING ORAL CANDIDIASIS AND TB)	0	0	0	
ORAL CANDIDIASIS	0	0	0	
TUBERCULOSIS	0	0	0	
ACTIVE TUBERCULOSIS	0	0	0	
LATENT TUBERCULOSIS	0	0	0	
PARASITIC INFECTIONS	0	0	0	
REACTIVATION HEPATITIS B	0	0	0	
PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)	0	0	0	
MALIGNANCIES	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
LYMPHOMA	0	0	0	
HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMAS (HSTCL)	0	0	0	
NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)	0	0	0	
MELANOMA	0	0	0	
LEUKAEMIA	0	0	0	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ADALIMUMAB USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.1.J

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET - ONLY JAPAN)

	PLACEBO (N=24) n (%)	ADALIMUMAB (N=24) n (%)	TOTAL (N=48) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
OTHER MALIGNANCIES	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
ALLERGIC REACTIONS (INCLUDING ANGIOEDEMA, ANAPHYLAXIS)	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (6.3)	
LUPUS-LIKE REACTIONS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	0	0	0	
VASCULITIS	0	0	0	
CUTANEOUS VASCULITIS	0	0	0	
NON-CUTANEOUS VASCULITIS	0	0	0	
SARCOIDOSIS	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
AUTOIMMUNE HEPATITIS	0	0	0	
MYOCARDIAL INFARCTION	0	0	0	
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	0	0	0	
CONGESTIVE HEART FAILURE	0	0	0	
PULMONARY EMBOLISM	0	0	0	
INTERSTITIAL LUNG DISEASE	0	0	0	
INTESTINAL PERFORATION	0	0	0	
PANCREATITIS	0	0	0	
STEVEN'S JOHNSON SYNDROME	0	0	0	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ADALIMUMAB USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.1.J

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET - ONLY JAPAN)

	PLACEBO (N=24) n (%)	ADALIMUMAB (N=24) n (%)	TOTAL (N=48) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
ERYTHEMA MULTIFORME	0	0	0	
WORSENING AND NEW ONSET OF PSORIASIS	0	0	0	
DEMYELINATING DISORDERS	0	0	0	
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS	0	0	0	
REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME	0	0	0	
HEMATOLOGIC DISORDERS INCLUDING PANCYTOPENIA	0	0	0	
LIVER FAILURE AND OTHER LIVER EVENTS	0	0	0	
HUMIRA ADMINISTRATION RELATED MEDICATION ERRORS	0	0	0	
INJECTION SITE REACTIONS	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
DEATHS#	0	0	0	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ADALIMUMAB USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.2.I

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
SUBJECTS WITH:		
ANY ADVERSE EVENT (AE)	432	(93.1)
ANY AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	256	(55.2)
ANY AE PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADA/PLO* RELATED$	324	(69.8)
ANY AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	120	(25.9)
ANY SEVERE AE	84	(18.1)
ANY SERIOUS AE	92	(19.8)
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	32	(6.9)
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	3	(0.6)
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF ADA/PLO*	76	(16.4)
ANY AE LEADING TO DEATH	3	(0.6)
ANY UVEITIS RELATED AE BY INVESTIGATOR	235	(50.6)
ANY UVEITIS RELATED AE BY ADJUDICATION	208	(44.8)
INFECTIONS	287	(61.9)
SERIOUS INFECTION	29	(6.3)

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.2.I

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n	(%)
LEGIONELLA INFECTION	1	(0.2)
DIVERTICULITIS	3	(0.6)
OPP. INFECTION (EXCLUDING ORAL CANDIDIASIS AND TB)	2	(0.4)
ORAL CANDIDIASIS	2	(0.4)
TUBERCULOSIS	19	(4.1)
ACTIVE TUBERCULOSIS	2	(0.4)
LATENT TUBERCULOSIS	17	(3.7)
PARASITIC INFECTIONS	3	(0.6)
REACTIVATION HEPATITIS B	0	
PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)	0	
MALIGNANCIES	13	(2.8)
LYMPHOMA	1	(0.2)
HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMAS (HSTCL)	0	
NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)	5	(1.1)
MELANOMA	0	
LEUKAEMIA	0	

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.2.I

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
OTHER MALIGNANCIES	7	(1.5)
ALLERGIC REACTIONS (INCLUDING ANGIOEDEMA, ANAPHYLAXIS)	35	(7.5)
LUPUS-LIKE REACTIONS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	1	(0.2)
VASCULITIS	5	(1.1)
CUTANEOUS VASCULITIS	0	
NON-CUTANEOUS VASCULITIS	5	(1.1)
SARCOIDOSIS	8	(1.7)
AUTOIMMUNE HEPATITIS	0	
MYOCARDIAL INFARCTION	1	(0.2)
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	1	(0.2)
CONGESTIVE HEART FAILURE	0	
PULMONARY EMBOLISM	1	(0.2)
INTERSTITIAL LUNG DISEASE	1	(0.2)
INTESTINAL PERFORATION	1	(0.2)
PANCREATITIS	1	(0.2)
STEVEN'S JOHNSON SYNDROME	0	

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.2.I

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
ERYTHEMA MULTIFORME	1 (0.2)
WORSENING AND NEW ONSET OF PSORIASIS	4 (0.9)
DEMYELINATING DISORDERS	6 (1.3)
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS	0
REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME	0
HEMATOLOGIC DISORDERS INCLUDING PANCYTOPENIA	12 (2.6)
LIVER FAILURE AND OTHER LIVER EVENTS	6 (1.3)
HUMIRA ADMINISTRATION RELATED MEDICATION ERRORS	0
INJECTION SITE REACTIONS	69 (14.9)
DEATHS#	3 (0.6)

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.2.J

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) n (%)
SUBJECTS WITH:	
ANY ADVERSE EVENT (AE)	42 (91.3)
ANY AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	13 (28.3)
ANY AE PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADA/PLO* RELATED$	28 (60.9)
ANY AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	10 (21.7)
ANY SEVERE AE	5 (10.9)
ANY SERIOUS AE	13 (28.3)
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	4 (8.7)
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	1 (2.2)
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF ADA/PLO*	4 (8.7)
ANY AE LEADING TO DEATH	0
ANY UVEITIS RELATED AE BY INVESTIGATOR	17 (37.0)
ANY UVEITIS RELATED AE BY ADJUDICATION	16 (34.8)
INFECTIONS	24 (52.2)
SERIOUS INFECTION	2 (4.3)

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.2.J

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) n (%)	
LEGIONELLA INFECTION	0	
DIVERTICULITIS	0	
OPP. INFECTION (EXCLUDING ORAL CANDIDIASIS AND TB)	0	
ORAL CANDIDIASIS	0	
TUBERCULOSIS	0	
ACTIVE TUBERCULOSIS	0	
LATENT TUBERCULOSIS	0	
PARASITIC INFECTIONS	0	
REACTIVATION HEPATITIS B	0	
PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)	0	
MALIGNANCIES	2	(4.3)
LYMPHOMA	0	
HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMAS (HSTCL)	0	
NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)	0	
MELANOMA	0	
LEUKAEMIA	0	

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.2.J

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) n (%)	
OTHER MALIGNANCIES	2	(4.3)
ALLERGIC REACTIONS (INCLUDING ANGIOEDEMA, ANAPHYLAXIS)	2	(4.3)
LUPUS-LIKE REACTIONS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	0	
VASCULITIS	0	
CUTANEOUS VASCULITIS	0	
NON-CUTANEOUS VASCULITIS	0	
SARCOIDOSIS	2	(4.3)
AUTOIMMUNE HEPATITIS	0	
MYOCARDIAL INFARCTION	0	
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	0	
CONGESTIVE HEART FAILURE	0	
PULMONARY EMBOLISM	0	
INTERSTITIAL LUNG DISEASE	0	
INTESTINAL PERFORATION	0	
PANCREATITIS	0	
STEVEN'S JOHNSON SYNDROME	0	

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.2.J

OVERVIEW OF NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) n (%)
ERYTHEMA MULTIFORME	0
WORSENING AND NEW ONSET OF PSORIASIS	1 (2.2)
DEMYELINATING DISORDERS	0
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS	0
REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME	0
HEMATOLOGIC DISORDERS INCLUDING PANCYTOPENIA	0
LIVER FAILURE AND OTHER LIVER EVENTS	0
HUMIRA ADMINISTRATION RELATED MEDICATION ERRORS	0
INJECTION SITE REACTIONS	3 (6.5)
DEATHS#	0

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.3.I

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) (PYS=119.76) EVENTS	(E/100PY)	ADALIMUMAB (N=250) (PYS=165.39) EVENTS	(E/100PY)	TOTAL (N=500) (PYS=285.15) EVENTS	(E/100PY)
SUBJECTS WITH:						
ANY ADVERSE EVENT (AE)	1147	(957.7)	1583	(957.2)	2730	(957.4)
ANY AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	195	(162.8)	359	(217.1)	554	(194.3)
ANY AE PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADA/PLO* RELATED$	521	(435.0)	846	(511.5)	1367	(479.4)
ANY AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	239	(199.6)	327	(197.7)	566	(198.5)
ANY SEVERE AE	31	(25.9)	39	(23.6)	70	(24.5)
ANY SERIOUS AE	18	(15.0)	34	(20.6)	52	(18.2)
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	5	(4.2)	9	(5.4)	14	(4.9)
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	7	(5.8)	3	(1.8)	10	(3.5)
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF ADA/PLO*	13	(10.9)	25	(15.1)	38	(13.3)
ANY AE LEADING TO DEATH	0		3	(1.8)	3	(1.1)
ANY UVEITIS RELATED AE BY INVESTIGATOR	129	(107.7)	126	(76.2)	255	(89.4)
ANY UVEITIS RELATED AE BY ADJUDICATION	78	(65.1)	82	(49.6)	160	(56.1)
INFECTIONS	172	(143.6)	244	(147.5)	416	(145.9)

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.3.I

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) (PYS=119.76) EVENTS	(E/100PY)	ADALIMUMAB (N=250) (PYS=165.39) EVENTS	(E/100PY)	TOTAL (N=500) (PYS=285.15) EVENTS	(E/100PY)
SERIOUS INFECTION	5	(4.2)	8	(4.8)	13	(4.6)
LEGIONELLA INFECTION	0		1	(0.6)	1	(0.4)
DIVERTICULITIS	0		0		0	
OPP. INFECTION (EXCLUDING ORAL CANDIDIASIS AND TB)	0		0		0	
ORAL CANDIDIASIS	0		2	(1.2)	2	(0.7)
TUBERCULOSIS	1	(0.8)	5	(3.0)	6	(2.1)
ACTIVE TUBERCULOSIS	0		1	(0.6)	1	(0.4)
LATENT TUBERCULOSIS	1	(0.8)	4	(2.4)	5	(1.8)
PARASITIC INFECTIONS	0		0		0	
REACTIVATION HEPATITIS B	0		0		0	
PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)	0		0		0	
MALIGNANCIES	0		4	(2.4)	4	(1.4)
LYMPHOMA	0		0		0	
HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMAS (HSTCL)	0		0		0	
NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)	0		1	(0.6)	1	(0.4)

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.3.I

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) (PYS=119.76) EVENTS	(E/100PY)	ADALIMUMAB (N=250) (PYS=165.39) EVENTS	(E/100PY)	TOTAL (N=500) (PYS=285.15) EVENTS	(E/100PY)
MELANOMA	0		0		0	
LEUKAEMIA	0		0		0	
OTHER MALIGNANCIES	0		3	(1.8)	3	(1.1)
ALLERGIC REACTIONS (INCLUDING ANGIOEDEMA, ANAPHYLAXIS)	17	(14.2)	21	(12.7)	38	(13.3)
LUPUS-LIKE REACTIONS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	0		1	(0.6)	1	(0.4)
VASCULITIS	2	(1.7)	3	(1.8)	5	(1.8)
CUTANEOUS VASCULITIS	0		0		0	
NON-CUTANEOUS VASCULITIS	2	(1.7)	3	(1.8)	5	(1.8)
SARCOIDOSIS	4	(3.3)	8	(4.8)	12	(4.2)
AUTOIMMUNE HEPATITIS	0		0		0	
MYOCARDIAL INFARCTION	0		0		0	
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	0		0		0	
CONGESTIVE HEART FAILURE	0		0		0	
PULMONARY EMBOLISM	0		0		0	
INTERSTITIAL LUNG DISEASE	0		0		0	

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.3.I

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) (PYS=119.76) EVENTS	(E/100PY)	ADALIMUMAB (N=250) (PYS=165.39) EVENTS	(E/100PY)	TOTAL (N=500) (PYS=285.15) EVENTS	(E/100PY)
INTESTINAL PERFORATION	0		0		0	
PANCREATITIS	0		0		0	
STEVEN'S JOHNSON SYNDROME	0		0		0	
ERYTHEMA MULTIFORME	0		0		0	
WORSENING AND NEW ONSET OF PSORIASIS	1	(0.8)	0		1	(0.4)
DEMYELINATING DISORDERS	0		1	(0.6)	1	(0.4)
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS	0		0		0	
REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME	0		0		0	
HEMATOLOGIC DISORDERS INCLUDING PANCYTOPENIA	1	(0.8)	5	(3.0)	6	(2.1)
LIVER FAILURE AND OTHER LIVER EVENTS	1	(0.8)	2	(1.2)	3	(1.1)
HUMIRA ADMINISTRATION RELATED MEDICATION ERRORS	0		0		0	
INJECTION SITE REACTIONS	23	(19.2)	65	(39.3)	88	(30.9)
DEATHS#	0		3	(1.8)	3	(1.1)

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.3.J

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(PLACEBO CONTROLLED SET - ONLY JAPAN)

	PLACEBO (N=24) (PYS=6.35) EVENTS	(E/100PY)	ADALIMUMAB (N=24) (PYS=10.26) EVENTS	(E/100PY)	TOTAL (N=48) (PYS=16.61) EVENTS	(E/100PY)
SUBJECTS WITH:						
ANY ADVERSE EVENT (AE)	41	(646.0)	77	(750.4)	118	(710.5)
ANY AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	0		6	(58.5)	6	(36.1)
ANY AE PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADA/PLO* RELATED$	7	(110.3)	22	(214.4)	29	(174.6)
ANY AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	10	(157.6)	22	(214.4)	32	(192.7)
ANY SEVERE AE	0		1	(9.7)	1	(6.0)
ANY SERIOUS AE	1	(15.8)	3	(29.2)	4	(24.1)
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	0		1	(9.7)	1	(6.0)
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	1	(15.8)	1	(9.7)	2	(12.0)
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF ADA/PLO*	0		1	(9.7)	1	(6.0)
ANY AE LEADING TO DEATH	0		0		0	
ANY UVEITIS RELATED AE BY INVESTIGATOR	1	(15.8)	7	(68.2)	8	(48.2)
ANY UVEITIS RELATED AE BY ADJUDICATION	1	(15.8)	5	(48.7)	6	(36.1)
INFECTIONS	8	(126.1)	11	(107.2)	19	(114.4)

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.3.J

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(PLACEBO CONTROLLED SET - ONLY JAPAN)

	PLACEBO (N=24) (PYS=6.35) EVENTS	(E/100PY)	ADALIMUMAB (N=24) (PYS=10.26) EVENTS	(E/100PY)	TOTAL (N=48) (PYS=16.61) EVENTS	(E/100PY)
SERIOUS INFECTION	0		0		0	
LEGIONELLA INFECTION	0		0		0	
DIVERTICULITIS	0		0		0	
OPP. INFECTION (EXCLUDING ORAL CANDIDIASIS AND TB)	0		0		0	
ORAL CANDIDIASIS	0		0		0	
TUBERCULOSIS	0		0		0	
ACTIVE TUBERCULOSIS	0		0		0	
LATENT TUBERCULOSIS	0		0		0	
PARASITIC INFECTIONS	0		0		0	
REACTIVATION HEPATITIS B	0		0		0	
PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)	0		0		0	
MALIGNANCIES	0		1	(9.7)	1	(6.0)
LYMPHOMA	0		0		0	
HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMAS (HSTCL)	0		0		0	
NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)	0		0		0	

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.3.J

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(PLACEBO CONTROLLED SET - ONLY JAPAN)

	PLACEBO (N=24) (PYS=6.35) EVENTS	(E/100PY)	ADALIMUMAB (N=24) (PYS=10.26) EVENTS	(E/100PY)	TOTAL (N=48) (PYS=16.61) EVENTS	(E/100PY)
MELANOMA	0		0		0	
LEUKAEMIA	0		0		0	
OTHER MALIGNANCIES	0		1	(9.7)	1	(6.0)
ALLERGIC REACTIONS (INCLUDING ANGIOEDEMA, ANAPHYLAXIS)	2	(31.5)	2	(19.5)	4	(24.1)
LUPUS-LIKE REACTIONS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	0		0		0	
VASCULITIS	0		0		0	
CUTANEOUS VASCULITIS	0		0		0	
NON-CUTANEOUS VASCULITIS	0		0		0	
SARCOIDOSIS	0		1	(9.7)	1	(6.0)
AUTOIMMUNE HEPATITIS	0		0		0	
MYOCARDIAL INFARCTION	0		0		0	
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	0		0		0	
CONGESTIVE HEART FAILURE	0		0		0	
PULMONARY EMBOLISM	0		0		0	
INTERSTITIAL LUNG DISEASE	0		0		0	

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.3.J

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(PLACEBO CONTROLLED SET - ONLY JAPAN)

	PLACEBO (N=24) (PYS=6.35) EVENTS	(E/100PY)	ADALIMUMAB (N=24) (PYS=10.26) EVENTS	(E/100PY)	TOTAL (N=48) (PYS=16.61) EVENTS	(E/100PY)
INTESTINAL PERFORATION	0		0		0	
PANCREATITIS	0		0		0	
STEVEN'S JOHNSON SYNDROME	0		0		0	
ERYTHEMA MULTIFORME	0		0		0	
WORSENING AND NEW ONSET OF PSORIASIS	0		0		0	
DEMYELINATING DISORDERS	0		0		0	
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS	0		0		0	
REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME	0		0		0	
HEMATOLOGIC DISORDERS INCLUDING PANCYTOPENIA	0		0		0	
LIVER FAILURE AND OTHER LIVER EVENTS	0		0		0	
HUMIRA ADMINISTRATION RELATED MEDICATION ERRORS	0		0		0	
INJECTION SITE REACTIONS	0		1	(9.7)	1	(6.0)
DEATHS#	0		0		0	

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.4.I

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) (PYS=796.92) EVENTS	(E/100PY)
SUBJECTS WITH:		
ANY ADVERSE EVENT (AE)	4598	(577.0)
ANY AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	973	(122.1)
ANY AE PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADA/PLO* RELATED$	2383	(299.0)
ANY AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	331	(41.5)
ANY SEVERE AE	163	(20.5)
ANY SERIOUS AE	156	(19.6)
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	40	(5.0)
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	3	(0.4)
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF ADA/PLO*	92	(11.5)
ANY AE LEADING TO DEATH	4	(0.5)
ANY UVEITIS RELATED AE BY INVESTIGATOR	616	(77.3)
ANY UVEITIS RELATED AE BY ADJUDICATION	438	(55.0)
INFECTIONS	816	(102.4)

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.4.I

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) (PYS=796.92) EVENTS	(E/100PY)
SERIOUS INFECTION	35	(4.4)
LEGIONELLA INFECTION	1	(0.1)
DIVERTICULITIS	4	(0.5)
OPP. INFECTION (EXCLUDING ORAL CANDIDIASIS AND TB)	2	(0.3)
ORAL CANDIDIASIS	2	(0.3)
TUBERCULOSIS	19	(2.4)
ACTIVE TUBERCULOSIS	2	(0.3)
LATENT TUBERCULOSIS	17	(2.1)
PARASITIC INFECTIONS	3	(0.4)
REACTIVATION HEPATITIS B	0	
PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)	0	
MALIGNANCIES	13	(1.6)
LYMPHOMA	1	(0.1)
HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMAS (HSTCL)	0	
NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)	5	(0.6)

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.4.I

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) (PYS=796.92) EVENTS	(E/100PY)
MELANOMA	0	
LEUKAEMIA	0	
OTHER MALIGNANCIES	7	(0.9)
ALLERGIC REACTIONS (INCLUDING ANGIOEDEMA, ANAPHYLAXIS)	43	(5.4)
LUPUS-LIKE REACTIONS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	1	(0.1)
VASCULITIS	8	(1.0)
CUTANEOUS VASCULITIS	0	
NON-CUTANEOUS VASCULITIS	8	(1.0)
SARCOIDOSIS	11	(1.4)
AUTOIMMUNE HEPATITIS	0	
MYOCARDIAL INFARCTION	1	(0.1)
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	1	(0.1)
CONGESTIVE HEART FAILURE	0	
PULMONARY EMBOLISM	1	(0.1)
INTERSTITIAL LUNG DISEASE	1	(0.1)

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.4.I

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) (PYS=796.92) EVENTS	(E/100PY)
INTESTINAL PERFORATION	1	(0.1)
PANCREATITIS	1	(0.1)
STEVEN'S JOHNSON SYNDROME	0	
ERYTHEMA MULTIFORME	1	(0.1)
WORSENING AND NEW ONSET OF PSORIASIS	5	(0.6)
DEMYELINATING DISORDERS	6	(0.8)
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS	0	
REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME	0	
HEMATOLOGIC DISORDERS INCLUDING PANCYTOPENIA	17	(2.1)
LIVER FAILURE AND OTHER LIVER EVENTS	7	(0.9)
HUMIRA ADMINISTRATION RELATED MEDICATION ERRORS	0	
INJECTION SITE REACTIONS	153	(19.2)
DEATHS#	3	(0.4)

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.4.J

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) (PYS=80.42) EVENTS	(E/100PY)
SUBJECTS WITH:		
ANY ADVERSE EVENT (AE)	311	(386.7)
ANY AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	18	(22.4)
ANY AE PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADA/PLO* RELATED$	96	(119.4)
ANY AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	23	(28.6)
ANY SEVERE AE	6	(7.5)
ANY SERIOUS AE	21	(26.1)
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY ADA/PLO* RELATED$	4	(5.0)
ANY SERIOUS AE AT LEAST POSSIBLY PREDNISONE RELATED$	1	(1.2)
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF ADA/PLO*	4	(5.0)
ANY AE LEADING TO DEATH	0	
ANY UVEITIS RELATED AE BY INVESTIGATOR	44	(54.7)
ANY UVEITIS RELATED AE BY ADJUDICATION	30	(37.3)
INFECTIONS	76	(94.5)

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.4.J

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) (PYS=80.42) EVENTS	(E/100PY)
SERIOUS INFECTION	2	(2.5)
LEGIONELLA INFECTION	0	
DIVERTICULITIS	0	
OPP. INFECTION (EXCLUDING ORAL CANDIDIASIS AND TB)	0	
ORAL CANDIDIASIS	0	
TUBERCULOSIS	0	
ACTIVE TUBERCULOSIS	0	
LATENT TUBERCULOSIS	0	
PARASITIC INFECTIONS	0	
REACTIVATION HEPATITIS B	0	
PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)	0	
MALIGNANCIES	2	(2.5)
LYMPHOMA	0	
HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMAS (HSTCL)	0	
NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)	0	

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.4.J

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) (PYS=80.42) EVENTS	(E/100PY)
MELANOMA	0	
LEUKAEMIA	0	
OTHER MALIGNANCIES	2	(2.5)
ALLERGIC REACTIONS (INCLUDING ANGIOEDEMA, ANAPHYLAXIS)	3	(3.7)
LUPUS-LIKE REACTIONS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	0	
VASCULITIS	0	
CUTANEOUS VASCULITIS	0	
NON-CUTANEOUS VASCULITIS	0	
SARCOIDOSIS	3	(3.7)
AUTOIMMUNE HEPATITIS	0	
MYOCARDIAL INFARCTION	0	
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	0	
CONGESTIVE HEART FAILURE	0	
PULMONARY EMBOLISM	0	
INTERSTITIAL LUNG DISEASE	0	

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__1.4.J

OVERVIEW OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS (PYS)
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) (PYS=80.42) EVENTS	(E/100PY)
INTESTINAL PERFORATION	0	
PANCREATITIS	0	
STEVEN'S JOHNSON SYNDROME	0	
ERYTHEMA MULTIFORME	0	
WORSENING AND NEW ONSET OF PSORIASIS	1	(1.2)
DEMYELINATING DISORDERS	0	
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS	0	
REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME	0	
HEMATOLOGIC DISORDERS INCLUDING PANCYTOPENIA	0	
LIVER FAILURE AND OTHER LIVER EVENTS	0	
HUMIRA ADMINISTRATION RELATED MEDICATION ERRORS	0	
INJECTION SITE REACTIONS	3	(3.7)
DEATHS#	0	

$ AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
# INCLUDES NON TREATMENT-EMERGENT DEATHS.
* ADA=ADALIMUMAB, PLO=PLACEBO

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
ANY ADVERSE EVENT	137 (54.8)	153 (61.2)	290 (58.0)	
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS				
ANAEMIA	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
EOSINOPHILIA	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
LYMPH NODE PAIN	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
LYMPHADENOPATHY	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
MICROCYTIC ANAEMIA	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
NEUTROPENIA	0	2 (0.8)	2 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (0.8)	5 (2.0)	7 (1.4)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
CARDIAC DISORDERS				
ANGINA PECTORIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
PALPITATIONS	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (1.0)	
TACHYCARDIA	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)	
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS				
ICHTHYOSIS	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.4)	0	1 (0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
EAR AND LABYRINTH DISORDERS				
DEAFNESS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
EAR DISCOMFORT	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
EAR PAIN	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)	
TINNITUS	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)	
VERTIGO	0	2 (0.8)	2 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (2.0)	8 (3.2)	13 (2.6)	
ENDOCRINE DISORDERS				
ADDISON'S DISEASE	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
CUSHINGOID	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
HYPOTHYROIDISM	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)	
EYE DISORDERS				
ANTERIOR CHAMBER INFLAMMATION	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)	
ASTHENOPIA	0	2 (0.8)	2 (0.4)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
EYE DISORDERS (CONT.)							
BLEPHARITIS	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
BLINDNESS	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
CATARACT	0		3	(1.2)	3	(0.6)	
CATARACT SUBCAPSULAR	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
CHOROIDAL NEOVASCULARISATION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
COLOUR BLINDNESS ACQUIRED	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	
CONJUNCTIVITIS ALLERGIC	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
CORNEAL DEPOSITS	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
CYSTOID MACULAR OEDEMA	3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)	
DRY EYE	4	(1.6)	1	(0.4)	5	(1.0)	
EPISCLERITIS	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
ERYTHEMA OF EYELID	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
EYE DISORDER	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
EYE INFLAMMATION	1	(0.4)	0		1	(0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
EYE DISORDERS (CONT.)							
EYE PAIN	4	(1.6)	6	(2.4)	10	(2.0)	
EYE PRURITUS	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
EYELID OEDEMA	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
IRIDOCYCLITIS	0		2	(0.8)	2	(0.4)	
IRIS ADHESIONS	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
KERATITIS	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
LACRIMATION INCREASED	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
LENTICULAR OPACITIES	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
MACULAR FIBROSIS	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
MACULAR OEDEMA	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	
OCULAR HYPERAEMIA	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	
OCULAR HYPERTENSION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
PERIORBITAL OEDEMA	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
PHOTOPHOBIA	2	(0.8)	0		2	(0.4)	
PHOTOPSIA	1	(0.4)	0		1	(0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
EYE DISORDERS (CONT.)				
POSTERIOR CAPSULE OPACIFICATION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
RETINAL DETACHMENT	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)	
RETINAL VASCULAR DISORDER	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SUBRETINAL FLUID	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
UVEITIS	7 (2.8)	8 (3.2)	15 (3.0)	
VISION BLURRED	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)	
VISUAL ACUITY REDUCED	5 (2.0)	4 (1.6)	9 (1.8)	
VISUAL IMPAIRMENT	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
VITREOUS DETACHMENT	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
VITREOUS DISORDER	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
VITREOUS FLOATERS	4 (1.6)	2 (0.8)	6 (1.2)	
VITREOUS OPACITIES	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
VOGT-KOYANAGI-HARADA SYNDROME	2 (0.8)	0	2 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	37 (14.8)	47 (18.8)	84 (16.8)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
GASTROINTESTINAL DISORDERS							
ABDOMINAL DISCOMFORT	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	
ABDOMINAL DISTENSION	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	
ABDOMINAL PAIN	1	(0.4)	5	(2.0)	6	(1.2)	
ABDOMINAL PAIN LOWER	0		2	(0.8)	2	(0.4)	
ABDOMINAL PAIN UPPER	4	(1.6)	5	(2.0)	9	(1.8)	
APHTHOUS STOMATITIS	2	(0.8)	0		2	(0.4)	
CHEILITIS	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
COLITIS	2	(0.8)	0		2	(0.4)	
CONSTIPATION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
DIARRHOEA	7	(2.8)	2	(0.8)	9	(1.8)	
DRY MOUTH	2	(0.8)	3	(1.2)	5	(1.0)	
DYSPEPSIA	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	
ERUCTATION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	0		2	(0.8)	2	(0.4)	
GASTRITIS	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
GASTROINTESTINAL DISORDERS (CONT.)							
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
GINGIVAL ATROPHY	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
GINGIVAL PAIN	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
GLOSSITIS	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
GLOSSODYNIA	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
HAEMATOCHEZIA	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
HAEMORRHOIDS	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
HIATUS HERNIA	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
IRRITABLE BOWEL SYNDROME	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
LIP SWELLING	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
NAUSEA	8	(3.2)	9	(3.6)	17	(3.4)	
PROCTALGIA	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
RETCHING	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
SALIVARY GLAND DISORDER	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
SENSITIVITY OF TEETH	0		1	(0.4)	1	(0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
GASTROINTESTINAL DISORDERS (CONT.)				
TONGUE DISCOLOURATION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
TONGUE ULCERATION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
TOOTH DISORDER	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
VOMITING	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	25 (10.0)	33 (13.2)	58 (11.6)	
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS				
ADVERSE DRUG REACTION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
ASTHENIA	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)	
CHEST DISCOMFORT	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
CHEST PAIN	0	2 (0.8)	2 (0.4)	
CHILLS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
FACE OEDEMA	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)	
FATIGUE	12 (4.8)	18 (7.2)	30 (6.0)	
FEELING COLD	0	1 (0.4)	1 (0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS (CONT.)							
FEELING HOT	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
INFLAMMATION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
INFLUENZA LIKE ILLNESS	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	
INJECTION SITE BRUISING	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)	
INJECTION SITE ERYTHEMA	1	(0.4)	4	(1.6)	5	(1.0)	
INJECTION SITE HYPERSENSITIVITY	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
INJECTION SITE INDURATION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
INJECTION SITE INFLAMMATION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
INJECTION SITE IRRITATION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
INJECTION SITE PAIN	12	(4.8)	10	(4.0)	22	(4.4)	
INJECTION SITE PRURITUS	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
INJECTION SITE RASH	1	(0.4)	7	(2.8)	8	(1.6)	0.068
INJECTION SITE REACTION	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	
INJECTION SITE SWELLING	0		4	(1.6)	4	(0.8)	
LOCAL SWELLING	3	(1.2)	0		3	(0.6)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS (CONT.)				
LOCALISED OEDEMA	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
MALAISE	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)	
OEDEMA	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
OEDEMA PERIPHERAL	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)	
PAIN	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
PERIPHERAL SWELLING	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)	
PYREXIA	4 (1.6)	8 (3.2)	12 (2.4)	
TENDERNESS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
XEROSIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	41 (16.4)	52 (20.8)	93 (18.6)	
HEPATOBILIARY DISORDERS				
CHOLELITHIASIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
HEPATIC STEATOSIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
HEPATITIS ACUTE	1 (0.4)	0	1 (0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
HEPATOBILIARY DISORDERS (CONT.)				
HEPATOMEGALY	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
HYPERBILIRUBINAEMIA	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
HYPERTRANSAMINASAEMIA	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (1.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
IMMUNE SYSTEM DISORDERS				
ANAPHYLACTIC REACTION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
HOUSE DUST ALLERGY	0	2 (0.8)	2 (0.4)	
HYPERSENSITIVITY	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
SARCOIDOSIS	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)	
SEASONAL ALLERGY	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (0.8)	8 (3.2)	10 (2.0)	
INFECTIONS AND INFESTATIONS				
ARTHRITIS BACTERIAL	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
BACTERIURIA	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
BRONCHITIS	6 (2.4)	7 (2.8)	13 (2.6)	
BRONCHITIS BACTERIAL	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
CHORIORETINITIS	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
CONJUNCTIVITIS	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
CONJUNCTIVITIS VIRAL	1 (0.4)	0	1 (0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)							
ESCHERICHIA URINARY TRACT INFECTION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
EYE INFECTION VIRAL	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
FOLLICULITIS	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
FUNGAL INFECTION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
GASTROENTERITIS	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
GINGIVITIS	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
HELICOBACTER INFECTION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
HERPES SIMPLEX	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
HERPES ZOSTER	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
HORDEOLUM	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
IMPETIGO	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
INFECTED CYST	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
INFECTION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
INFLUENZA	4	(1.6)	1	(0.4)	5	(1.0)	
KERION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)				
LARYNGITIS	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)	
LOCALISED INFECTION	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)	
MENINGITIS ASEPTIC	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
NAIL BED INFECTION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
NASOPHARYNGITIS	17 (6.8)	27 (10.8)	44 (8.8)	
ONYCHOMYCOSIS	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
OPHTHALMIC HERPES SIMPLEX	0	2 (0.8)	2 (0.4)	
ORAL FUNGAL INFECTION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
ORAL HERPES	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)	
OROPHARYNGEAL CANDIDIASIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
OTITIS EXTERNA	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)	
OTITIS MEDIA	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
PARONYCHIA	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
PERIODONTITIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)				
PHARYNGITIS	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)	
PHARYNGITIS STREPTOCOCCAL	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
PNEUMONIA	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
PNEUMONIA LEGIONELLA	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
POST PROCEDURAL INFECTION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
PYELONEPHRITIS	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
PYELONEPHRITIS ACUTE	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
RASH PUSTULAR	0	6 (2.4)	6 (1.2)	0.030
RESPIRATORY TRACT INFECTION	2 (0.8)	0	2 (0.4)	
SEPSIS	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
SINUSITIS	3 (1.2)	5 (2.0)	8 (1.6)	
SKIN BACTERIAL INFECTION	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
SKIN INFECTION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
TINEA CRURIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
TINEA INFECTION	1 (0.4)	0	1 (0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)				
TINEA PEDIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
TINEA VERSICOLOUR	0	2 (0.8)	2 (0.4)	
TONSILLITIS	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
TOOTH ABSCESS	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
TOOTH INFECTION	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
TRACHEITIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
TUBERCULOSIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	3 (1.2)	11 (4.4)	14 (2.8)	0.054
URINARY TRACT INFECTION	6 (2.4)	12 (4.8)	18 (3.6)	
VIRAL INFECTION	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)	
VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	49 (19.6)	77 (30.8)	126 (25.2)	0.005

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS							
CONTUSION	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)	
EPICONDYLITIS	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
FALL	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
MUSCLE STRAIN	0		2	(0.8)	2	(0.4)	
SCRATCH	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5	(2.0)	4	(1.6)	9	(1.8)	
INVESTIGATIONS							
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	2	(0.8)	9	(3.6)	11	(2.2)	0.063
ANTINUCLEAR ANTIBODY INCREASED	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1	(0.4)	8	(3.2)	9	(1.8)	0.037
BACTERIAL TEST POSITIVE	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE DECREASED	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
BLOOD CREATININE INCREASED	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)	
BLOOD GLUCOSE INCREASED	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
INVESTIGATIONS (CONT.)							
BLOOD POTASSIUM DECREASED	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
BLOOD PRESSURE INCREASED	0		3	(1.2)	3	(0.6)	
BLOOD TRIGLYCERIDES INCREASED	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
BLOOD URIC ACID ABNORMAL	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
BLOOD URINE PRESENT	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
BREATH SOUNDS ABNORMAL	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
GLUCOSE URINE PRESENT	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
HAEMOGLOBIN DECREASED	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
HEART RATE INCREASED	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	
HEPATIC ENZYME INCREASED	0		2	(0.8)	2	(0.4)	
INTRAOCULAR PRESSURE INCREASED	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	
LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	
LYMPHOCYTE COUNT INCREASED	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
MONOCYTE COUNT DECREASED	2	(0.8)	0		2	(0.4)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
INVESTIGATIONS (CONT.)							
MONOCYTE COUNT INCREASED	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX TEST POSITIVE	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	
PLATELET COUNT DECREASED	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
PLATELET COUNT INCREASED	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
VITAMIN D DECREASED	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
WEIGHT INCREASED	0		3	(1.2)	3	(0.6)	
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	17	(6.8)	30	(12.0)	47	(9.4)	0.065
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS							
DECREASED APPETITE	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)	
DIABETES MELLITUS	0		2	(0.8)	2	(0.4)	
DYSLIPIDAEMIA	0		1	(0.4)	1	(0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS (CONT.)				
FLUID RETENTION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
GOUT	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)	
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
INCREASED APPETITE	0	3 (1.2)	3 (0.6)	
OBESITY	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
POLYDIPSIA	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
VITAMIN B12 DEFICIENCY	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
VITAMIN D DEFICIENCY	2 (0.8)	0	2 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	8 (3.2)	14 (5.6)	22 (4.4)	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS				
ARTHRALGIA	15 (6.0)	27 (10.8)	42 (8.4)	0.075
ARTHRITIS	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)	
ARTHROPATHY	0	1 (0.4)	1 (0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (CONT.)				
BACK PAIN	3 (1.2)	6 (2.4)	9 (1.8)	
BURSITIS	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
FLANK PAIN	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
GROIN PAIN	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	0	2 (0.8)	2 (0.4)	
JOINT CONTRACTURE	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
JOINT STIFFNESS	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)	
JOINT SWELLING	2 (0.8)	6 (2.4)	8 (1.6)	
LIGAMENT LAXITY	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
LUPUS-LIKE SYNDROME	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
MUSCLE FATIGUE	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
MUSCLE SPASMS	2 (0.8)	6 (2.4)	8 (1.6)	
MUSCULAR WEAKNESS	0	5 (2.0)	5 (1.0)	0.061
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	0	2 (0.8)	2 (0.4)	
MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (CONT.)				
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)	
MYALGIA	2 (0.8)	9 (3.6)	11 (2.2)	0.063
MYOSITIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
NECK PAIN	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)	
OSTEONECROSIS	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
OSTEOPOROSIS	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
PAIN IN EXTREMITY	4 (1.6)	9 (3.6)	13 (2.6)	
PLANTAR FASCIITIS	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)	
PSORIATIC ARTHROPATHY	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SYNOVIAL CYST	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
TENDON DISORDER	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	38 (15.2)	53 (21.2)	91 (18.2)	
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)				
ANOGENITAL WARTS	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) (CONT.)				
GLIOBLASTOMA MULTIFORME	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
LUNG ADENOCARCINOMA STAGE IV	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SEBORRHOEIC KERATOSIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SKIN PAPILLOMA	0	3 (1.2)	3 (0.6)	
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.4)	8 (3.2)	9 (1.8)	0.037
NERVOUS SYSTEM DISORDERS				
AGEUSIA	0	2 (0.8)	2 (0.4)	
ANOSMIA	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
CARPAL TUNNEL SYNDROME	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
DEMYELINATION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
DIZZINESS	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)	
DYSGEUSIA	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
ESSENTIAL TREMOR	0	1 (0.4)	1 (0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
NERVOUS SYSTEM DISORDERS (CONT.)							
HEADACHE	17	(6.8)	18	(7.2)	35	(7.0)	
HEMIPLEGIA	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
HYPERAESTHESIA	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	
HYPOAESTHESIA	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	
LETHARGY	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
MEMORY IMPAIRMENT	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
MENINGISM	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
MIGRAINE	4	(1.6)	2	(0.8)	6	(1.2)	
MIGRAINE WITH AURA	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
MIGRAINE WITHOUT AURA	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
NEURALGIA	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
PARAESTHESIA	1	(0.4)	7	(2.8)	8	(1.6)	0.068
SCIATICA	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
SOMNOLENCE	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
STATUS MIGRAINOSUS	0		1	(0.4)	1	(0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
NERVOUS SYSTEM DISORDERS (CONT.)				
SYNCOPE	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
TREMOR	0	4 (1.6)	4 (0.8)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	26 (10.4)	35 (14.0)	61 (12.2)	
PSYCHIATRIC DISORDERS				
AGGRESSION	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
ANXIETY	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (1.0)	
BINGE EATING	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
DEPRESSED MOOD	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)	
DEPRESSION	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)	
INSOMNIA	4 (1.6)	9 (3.6)	13 (2.6)	
IRRITABILITY	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
LIBIDO DECREASED	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
MOOD SWINGS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
NERVOUSNESS	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
PSYCHIATRIC DISORDERS (CONT.)				
PANIC ATTACK	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
RESTLESSNESS	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
STRESS	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
SUICIDAL IDEATION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	10 (4.0)	20 (8.0)	30 (6.0)	0.089
RENAL AND URINARY DISORDERS				
CALCULUS URETERIC	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
ENURESIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
MICTURITION URGENCY	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
NOCTURIA	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
POLLAKIURIA	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
POLYURIA	0	2 (0.8)	2 (0.4)	
URINE ABNORMALITY	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (0.8)	7 (2.8)	9 (1.8)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS							
AMENORRHOEA	0		3	(1.2)	3	(0.6)	
ERECTILE DYSFUNCTION	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
GENITAL LESION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
GYNAECOMASTIA	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
OVARIAN CYST	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
POLYCYSTIC OVARIES	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
PROSTATITIS	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
TESTICULAR SWELLING	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
VAGINAL HAEMORRHAGE	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
VULVOVAGINAL DRYNESS	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(1.6)	7	(2.8)	11	(2.2)	
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS							
ASTHMA	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
COUGH	8	(3.2)	10	(4.0)	18	(3.6)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS (CONT.)							
DYSPHONIA	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	
DYSPNOEA	2	(0.8)	5	(2.0)	7	(1.4)	
DYSPNOEA EXERTIONAL	0		2	(0.8)	2	(0.4)	
EPISTAXIS	0		5	(2.0)	5	(1.0)	0.061
HYPERVENTILATION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
INCREASED VISCOSITY OF BRONCHIAL SECRETION	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
LARYNGEAL INFLAMMATION	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
LUNG DISORDER	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
NASAL CONGESTION	2	(0.8)	4	(1.6)	6	(1.2)	
NASAL CYST	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
NASAL INFLAMMATION	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
OROPHARYNGEAL PAIN	4	(1.6)	6	(2.4)	10	(2.0)	
PLEURISY	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
PRODUCTIVE COUGH	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
PULMONARY SARCOIDOSIS	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS (CONT.)				
RALES	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)	
RESPIRATORY TRACT CONGESTION	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
RHINORRHOEA	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)	
RHONCHI	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SLEEP APNOEA SYNDROME	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
SNEEZING	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
TONSILLAR HYPERTROPHY	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
TONSILLAR INFLAMMATION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	21 (8.4)	33 (13.2)	54 (10.8)	
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS				
ACNE	4 (1.6)	2 (0.8)	6 (1.2)	
ALOPECIA	6 (2.4)	3 (1.2)	9 (1.8)	
BLISTER	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (CONT.)							
DERMATITIS	0		2	(0.8)	2	(0.4)	
DERMATITIS ALLERGIC	2	(0.8)	3	(1.2)	5	(1.0)	
DIABETIC FOOT	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
DRUG ERUPTION	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
DRY SKIN	2	(0.8)	0		2	(0.4)	
ECCHYMOSIS	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
ECZEMA	3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)	
ERYTHEMA	4	(1.6)	5	(2.0)	9	(1.8)	
GRANULOMA ANNULARE	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
HIDRADENITIS	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
HYPERHIDROSIS	0		5	(2.0)	5	(1.0)	0.061
HYPERKERATOSIS	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
LENTIGO	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
LIVEDO RETICULARIS	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
NEURODERMATITIS	1	(0.4)	0		1	(0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)		ADALIMUMAB (N=250) n (%)		TOTAL (N=500) n (%)		P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (CONT.)							
PETECHIAE	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
PHOTOSENSITIVITY REACTION	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
PITYRIASIS ROSEA	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
PRURIGO	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
PRURITUS	3	(1.2)	9	(3.6)	12	(2.4)	
PRURITUS ALLERGIC	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
PRURITUS GENERALISED	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
PURPURA	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
RASH	6	(2.4)	6	(2.4)	12	(2.4)	
RASH ERYTHEMATOUS	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	
RASH GENERALISED	0		2	(0.8)	2	(0.4)	
RASH MACULAR	1	(0.4)	0		1	(0.2)	
RASH PAPULAR	0		1	(0.4)	1	(0.2)	
RASH PRURITIC	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)	
SEBORRHOEIC DERMATITIS	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (CONT.)				
SKIN DISCOLOURATION	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)	
SKIN EXFOLIATION	0	2 (0.8)	2 (0.4)	
SKIN HAEMORRHAGE	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SKIN IRRITATION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SKIN LESION	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)	
SKIN MASS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SKIN OEDEMA	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
SKIN TIGHTNESS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SKIN ULCER	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SOLAR DERMATITIS	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
SPIDER NAEVUS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SWELLING FACE	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
URTICARIA	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	44 (17.6)	46 (18.4)	90 (18.0)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
SOCIAL CIRCUMSTANCES				
ALCOHOL USE	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
VASCULAR DISORDERS				
BEHCET'S SYNDROME	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
BLOOD PRESSURE INADEQUATELY CONTROLLED	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
DEEP VEIN THROMBOSIS	2 (0.8)	0	2 (0.4)	
FLUSHING	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
HAEMATOMA	2 (0.8)	0	2 (0.4)	
HOT FLUSH	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
HYPERTENSION	3 (1.2)	5 (2.0)	8 (1.6)	
HYPERTENSIVE CRISIS	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
HYPOTENSION	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
NEOVASCULARISATION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	0	1 (0.4)	1 (0.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ALL SUBJECTS)

	PLACEBO (N=250) n (%)	ADALIMUMAB (N=250) n (%)	TOTAL (N=500) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
VASCULAR DISORDERS (CONT.)				
PERIPHERAL COLDNESS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
PERIPHERAL VENOUS DISEASE	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
POST THROMBOTIC SYNDROME	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
THROMBOPHLEBITIS	0	1 (0.4)	1 (0.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	13 (5.2)	11 (4.4)	24 (4.8)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ONLY JAPAN)

	PLACEBO (N=24) n (%)	ADALIMUMAB (N=24) n (%)	TOTAL (N=48) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
ANY ADVERSE EVENT	5 (20.8)	8 (33.3)	13 (27.1)	
EYE DISORDERS				
UVEITIS	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS				
ABDOMINAL DISCOMFORT	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
ABDOMINAL PAIN	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	2 (8.3)	2 (4.2)	
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS				
INJECTION SITE RASH	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
PYREXIA	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (4.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (6.3)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ONLY JAPAN)

	PLACEBO (N=24) n (%)	ADALIMUMAB (N=24) n (%)	TOTAL (N=48) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
IMMUNE SYSTEM DISORDERS				
HYPERSENSITIVITY	1 (4.2)	0	1 (2.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (4.2)	0	1 (2.1)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ONLY JAPAN)

	PLACEBO (N=24) n (%)	ADALIMUMAB (N=24) n (%)	TOTAL (N=48) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
INFECTIONS AND INFESTATIONS				
CONJUNCTIVITIS	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
KERION	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
NASOPHARYNGITIS	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (6.3)	
OTITIS EXTERNA	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
PARONYCHIA	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (4.2)	5 (20.8)	6 (12.5)	
INVESTIGATIONS				
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
INTRAOCULAR PRESSURE INCREASED	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	2 (8.3)	2 (4.2)	
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS				
DECREASED APPETITE	0	2 (8.3)	2 (4.2)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	2 (8.3)	2 (4.2)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ONLY JAPAN)

	PLACEBO (N=24) n (%)	ADALIMUMAB (N=24) n (%)	TOTAL (N=48) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS				
ARTHRALGIA	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
OSTEONECROSIS	1 (4.2)	0	1 (2.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (4.2)	
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)				
LUNG ADENOCARCINOMA STAGE IV	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
PSYCHIATRIC DISORDERS				
INSOMNIA	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
RENAL AND URINARY DISORDERS				
CALCULUS URETERIC	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (4.2)	1 (2.1)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.1.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(PLACEBO CONTROLLED SET - ONLY JAPAN)

	PLACEBO (N=24) n (%)	ADALIMUMAB (N=24) n (%)	TOTAL (N=48) n (%)	P-VALUE@ PLACEBO VS ADALIMUMAB
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS				
UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION	1 (4.2)	0	1 (2.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (4.2)	0	1 (2.1)	
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS				
DRUG ERUPTION	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
ERYTHEMA	1 (4.2)	0	1 (2.1)	
RASH	1 (4.2)	0	1 (2.1)	
SEBORRHOEIC DERMATITIS	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (8.3)	2 (8.3)	4 (8.3)	

@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	324 (69.8)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	
ANAEMIA	2 (0.4)
BASOPHILIA	1 (0.2)
EOSINOPHILIA	2 (0.4)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (0.2)
LYMPHADENOPATHY	6 (1.3)
LYMPHOPENIA	2 (0.4)
MICROCYTIC ANAEMIA	2 (0.4)
NEUTROPENIA	3 (0.6)
SPLENOMEGALY	1 (0.2)
THROMBOCYTOPENIA	1 (0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	19 (4.1)
CARDIAC DISORDERS	
ANGINA PECTORIS	3 (0.6)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
CARDIAC DISORDERS (CONT.)	
ARRHYTHMIA	1 (0.2)
MYOCARDIAL INFARCTION	1 (0.2)
MYOCARDIAL ISCHAEMIA	1 (0.2)
PALPITATIONS	6 (1.3)
TACHYCARDIA	1 (0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	11 (2.4)
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	
KERATOSIS FOLLICULAR	1 (0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.2)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	
DEAFNESS	1 (0.2)
EAR DISCOMFORT	1 (0.2)
EAR PAIN	3 (0.6)
TINNITUS	3 (0.6)

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
EAR AND LABYRINTH DISORDERS (CONT.)		
VERTIGO	7	(1.5)
VESTIBULAR DISORDER	1	(0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	14	(3.0)

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
ENDOCRINE DISORDERS		
CUSHINGOID	2	(0.4)
HYPERPROLACTINAEMIA	1	(0.2)
HYPOGONADISM	1	(0.2)
HYPOTHYROIDISM	3	(0.6)
TESTICULAR FAILURE	1	(0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(1.5)
EYE DISORDERS		
ANTERIOR CHAMBER CELL	1	(0.2)
ANTERIOR CHAMBER INFLAMMATION	7	(1.5)
ASTHENOPIA	3	(0.6)
BIRDSHOT CHORIORETINOPATHY	1	(0.2)
BLEPHARITIS	2	(0.4)
BLEPHAROSPASM	1	(0.2)
BLINDNESS	4	(0.9)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
EYE DISORDERS (CONT.)		
CATARACT	10	(2.2)
CATARACT SUBCAPSULAR	2	(0.4)
CHALAZION	2	(0.4)
CHOROIDAL NEOVASCULARISATION	1	(0.2)
COLOUR BLINDNESS ACQUIRED	2	(0.4)
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	4	(0.9)
CONJUNCTIVAL HYPERAEMIA	2	(0.4)
CONJUNCTIVAL OEDEMA	1	(0.2)
CONJUNCTIVITIS ALLERGIC	5	(1.1)
CORNEAL DEPOSITS	1	(0.2)
CYSTOID MACULAR OEDEMA	12	(2.6)
DIPLOPIA	1	(0.2)
DRY EYE	4	(0.9)
DYSMETROPSIA	1	(0.2)
ECZEMA EYELIDS	1	(0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
EYE DISORDERS (CONT.)		
EPISCLERITIS	3	(0.6)
ERYTHEMA OF EYELID	1	(0.2)
EYE DISCHARGE	1	(0.2)
EYE DISORDER	1	(0.2)
EYE INFLAMMATION	10	(2.2)
EYE IRRITATION	1	(0.2)
EYE PAIN	11	(2.4)
EYE PRURITUS	1	(0.2)
EYELID OEDEMA	1	(0.2)
GLAUCOMA	1	(0.2)
IRIDOCYCLITIS	7	(1.5)
IRITIS	1	(0.2)
KERATITIS	1	(0.2)
LACRIMAL DISORDER	1	(0.2)
LACRIMATION INCREASED	1	(0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
EYE DISORDERS (CONT.)		
LENTICULAR OPACITIES	2	(0.4)
MACULAR DEGENERATION	2	(0.4)
MACULAR FIBROSIS	1	(0.2)
MACULAR OEDEMA	5	(1.1)
MYOPIA	1	(0.2)
OCULAR DISCOMFORT	1	(0.2)
OCULAR HYPERAEMIA	3	(0.6)
OCULAR HYPERTENSION	5	(1.1)
OPTIC NEUROPATHY	1	(0.2)
PERIORBITAL OEDEMA	1	(0.2)
PHOTOPHOBIA	1	(0.2)
PHOTOPSIA	1	(0.2)
POSTERIOR CAPSULE OPACIFICATION	1	(0.2)
PUNCTATE KERATITIS	1	(0.2)
RETINAL DETACHMENT	4	(0.9)

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
EYE DISORDERS (CONT.)		
RETINAL HAEMORRHAGE	1	(0.2)
RETINAL TEAR	1	(0.2)
RETINAL VASCULAR DISORDER	1	(0.2)
RETINAL VASCULITIS	2	(0.4)
RETINOSCHISIS	1	(0.2)
SUBRETINAL FLUID	1	(0.2)
UVEITIS	36	(7.8)
VISION BLURRED	10	(2.2)
VISUAL ACUITY REDUCED	12	(2.6)
VISUAL IMPAIRMENT	2	(0.4)
VITREOUS DETACHMENT	1	(0.2)
VITREOUS FLOATERS	7	(1.5)
VITREOUS HAEMORRHAGE	4	(0.9)
VITREOUS OPACITIES	1	(0.2)
VITRITIS	5	(1.1)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
EYE DISORDERS (CONT.)	
VOGT-KOYANAGI-HARADA SYNDROME	2 (0.4)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	129 (27.8)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	
ABDOMINAL DISCOMFORT	6 (1.3)
ABDOMINAL DISTENSION	4 (0.9)
ABDOMINAL PAIN	8 (1.7)
ABDOMINAL PAIN LOWER	2 (0.4)
ABDOMINAL PAIN UPPER	11 (2.4)
APHTHOUS STOMATITIS	2 (0.4)
CHEILITIS	1 (0.2)
CHRONIC GASTRITIS	1 (0.2)
COLITIS	1 (0.2)
CONSTIPATION	6 (1.3)
CROHN'S DISEASE	1 (0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS (CONT.)		
DIARRHOEA	17	(3.7)
DRY MOUTH	4	(0.9)
DYSPEPSIA	6	(1.3)
DYSPHAGIA	1	(0.2)
ERUCTATION	1	(0.2)
FOOD POISONING	1	(0.2)
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	2	(0.4)
GASTRIC ULCER	1	(0.2)
GASTRITIS	5	(1.1)
GASTROINTESTINAL DISORDER	1	(0.2)
GASTROINTESTINAL MOTILITY DISORDER	1	(0.2)
GASTROINTESTINAL PAIN	1	(0.2)
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	4	(0.9)
GINGIVAL ATROPHY	1	(0.2)
GINGIVAL BLEEDING	1	(0.2)

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS (CONT.)		
GINGIVAL PAIN	2	(0.4)
GINGIVAL SWELLING	2	(0.4)
GLOSSODYNIA	1	(0.2)
HAEMATOCHEZIA	1	(0.2)
HAEMORRHOIDS	1	(0.2)
LARGE INTESTINE POLYP	1	(0.2)
LIP SWELLING	1	(0.2)
MOUTH ULCERATION	2	(0.4)
NAUSEA	26	(5.6)
ODYNOPHAGIA	1	(0.2)
ORAL PAIN	2	(0.4)
PANCREATITIS	1	(0.2)
PERIODONTAL DISEASE	1	(0.2)
PROCTALGIA	1	(0.2)
SENSITIVITY OF TEETH	1	(0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS (CONT.)	
TONGUE COATED	1 (0.2)
TONGUE DISCOLOURATION	1 (0.2)
TONGUE ULCERATION	1 (0.2)
TOOTH DISORDER	1 (0.2)
TOOTHACHE	1 (0.2)
UMBILICAL HERNIA	1 (0.2)
VOMITING	8 (1.7)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	78 (16.8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	
ADVERSE DRUG REACTION	1 (0.2)
ASTHENIA	6 (1.3)
CHEST DISCOMFORT	2 (0.4)
CHEST PAIN	6 (1.3)
CHILLS	2 (0.4)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS (CONT.)		
DISCOMFORT	1	(0.2)
FACE OEDEMA	1	(0.2)
FATIGUE	42	(9.1)
FEELING COLD	2	(0.4)
FEELING HOT	1	(0.2)
GENERALISED OEDEMA	1	(0.2)
GRANULOMA	1	(0.2)
INFLAMMATION	2	(0.4)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	7	(1.5)
INJECTION SITE BRUISING	5	(1.1)
INJECTION SITE ERYTHEMA	12	(2.6)
INJECTION SITE HAEMORRHAGE	1	(0.2)
INJECTION SITE HYPERSENSITIVITY	2	(0.4)
INJECTION SITE INDURATION	1	(0.2)
INJECTION SITE INFLAMMATION	1	(0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS (CONT.)		
INJECTION SITE IRRITATION	2	(0.4)
INJECTION SITE PAIN	18	(3.9)
INJECTION SITE PRURITUS	3	(0.6)
INJECTION SITE RASH	16	(3.4)
INJECTION SITE REACTION	4	(0.9)
INJECTION SITE SWELLING	7	(1.5)
INJECTION SITE URTICARIA	3	(0.6)
LOCAL SWELLING	1	(0.2)
LOCALISED OEDEMA	1	(0.2)
MALAISE	7	(1.5)
MASS	1	(0.2)
MUCOSAL DISCOLOURATION	1	(0.2)
NODULE	2	(0.4)
OEDEMA	3	(0.6)
OEDEMA PERIPHERAL	8	(1.7)

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS (CONT.)	
PAIN	7 (1.5)
PERIPHERAL SWELLING	7 (1.5)
PYREXIA	19 (4.1)
TENDERNESS	1 (0.2)
VACCINATION SITE ERYTHEMA	1 (0.2)
VACCINATION SITE PRURITUS	1 (0.2)
VACCINATION SITE SWELLING	1 (0.2)
XEROSIS	1 (0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	128 (27.6)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
HEPATOBILIARY DISORDERS	
CHOLELITHIASIS	3 (0.6)
HEPATIC STEATOSIS	3 (0.6)
HEPATOMEGALY	1 (0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7 (1.5)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
IMMUNE SYSTEM DISORDERS		
ANAPHYLACTIC REACTION	1	(0.2)
HOUSE DUST ALLERGY	2	(0.4)
HYPERSENSITIVITY	5	(1.1)
SARCOIDOSIS	3	(0.6)
SEASONAL ALLERGY	4	(0.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	14	(3.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
ABSCESS LIMB	1	(0.2)
ACUTE SINUSITIS	1	(0.2)
ADENOVIRAL CONJUNCTIVITIS	1	(0.2)
ANAL ABSCESS	1	(0.2)
APPENDICITIS PERFORATED	1	(0.2)
ASPERGILLUS INFECTION	1	(0.2)
ASYMPTOMATIC BACTERIURIA	1	(0.2)

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)		
BACTERAEMIA	1	(0.2)
BACTERIAL VAGINOSIS	1	(0.2)
BACTERIURIA	2	(0.4)
BED BUG INFESTATION	1	(0.2)
BODY TINEA	1	(0.2)
BRONCHIOLITIS	1	(0.2)
BRONCHITIS	21	(4.5)
BRONCHITIS BACTERIAL	1	(0.2)
CANDIDA INFECTION	1	(0.2)
CELLULITIS	2	(0.4)
CHORIORETINITIS	2	(0.4)
CONJUNCTIVITIS	3	(0.6)
CONJUNCTIVITIS BACTERIAL	2	(0.4)
CYSTITIS	5	(1.1)
CYTOMEGALOVIRUS INFECTION	1	(0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)		
DIVERTICULITIS	3	(0.6)
EAR INFECTION	3	(0.6)
ENTEROBIASIS	1	(0.2)
ESCHERICHIA URINARY TRACT INFECTION	1	(0.2)
FOLLICULITIS	2	(0.4)
FUNGAL INFECTION	2	(0.4)
FUNGAL SKIN INFECTION	2	(0.4)
FURUNCLE	1	(0.2)
GASTROENTERITIS	8	(1.7)
GASTROENTERITIS VIRAL	5	(1.1)
GASTROINTESTINAL BACTERIAL INFECTION	1	(0.2)
GASTROINTESTINAL INFECTION	1	(0.2)
GENITAL CANDIDIASIS	2	(0.4)
GENITAL HERPES ZOSTER	1	(0.2)
GINGIVITIS	2	(0.4)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)	
HELICOBACTER INFECTION	1 (0.2)
HERPES SIMPLEX	2 (0.4)
HERPES ZOSTER	7 (1.5)
HYPOPYON	1 (0.2)
IMPETIGO	2 (0.4)
INFECTED CYST	1 (0.2)
INFECTION	2 (0.4)
INFLUENZA	13 (2.8)
KERION	1 (0.2)
LARYNGITIS	3 (0.6)
LATENT TUBERCULOSIS	1 (0.2)
LOCALISED INFECTION	1 (0.2)
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	3 (0.6)
LUNG INFECTION	1 (0.2)
NAIL BED INFECTION	2 (0.4)

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)	
NAIL INFECTION	1 (0.2)
NASAL ABSCESS	1 (0.2)
NASOPHARYNGITIS	75 (16.2)
ONYCHOMYCOSIS	5 (1.1)
OPHTHALMIC HERPES SIMPLEX	4 (0.9)
OPHTHALMIC HERPES ZOSTER	1 (0.2)
ORAL BACTERIAL INFECTION	1 (0.2)
ORAL FUNGAL INFECTION	1 (0.2)
ORAL HERPES	8 (1.7)
ORAL INFECTION	1 (0.2)
OROPHARYNGEAL CANDIDIASIS	1 (0.2)
OTITIS EXTERNA	4 (0.9)
OTITIS MEDIA	1 (0.2)
PAPILLOMA VIRAL INFECTION	1 (0.2)
PARONYCHIA	1 (0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)		
PERIODONTITIS	1	(0.2)
PERITONSILLAR ABSCESS	1	(0.2)
PHARYNGITIS	12	(2.6)
PHARYNGITIS STREPTOCOCCAL	3	(0.6)
PHARYNGOTONSILLITIS	1	(0.2)
PNEUMONIA	6	(1.3)
PNEUMONIA LEGIONELLA	1	(0.2)
POST PROCEDURAL INFECTION	1	(0.2)
PYELONEPHRITIS	1	(0.2)
PYONEPHROSIS	1	(0.2)
RASH PUSTULAR	10	(2.2)
RESPIRATORY TRACT INFECTION	8	(1.7)
RESPIRATORY TRACT INFECTION VIRAL	1	(0.2)
RETINITIS	1	(0.2)
RHINITIS	4	(0.9)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)		
SEPSIS	1	(0.2)
SEPTIC SHOCK	1	(0.2)
SINUSITIS	15	(3.2)
SKIN INFECTION	1	(0.2)
SOFT TISSUE INFECTION	1	(0.2)
STAPHYLOCOCCAL SKIN INFECTION	2	(0.4)
SUBCUTANEOUS ABSCESS	2	(0.4)
TINEA CRURIS	1	(0.2)
TINEA PEDIS	1	(0.2)
TINEA VERSICOLOUR	4	(0.9)
TONSILLITIS	7	(1.5)
TOOTH ABSCESS	3	(0.6)
TOOTH INFECTION	2	(0.4)
TRACHEITIS	1	(0.2)
TUBERCULOSIS	1	(0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)		
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	33	(7.1)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION BACTERIAL	1	(0.2)
URINARY TRACT INFECTION	35	(7.5)
VIRAL INFECTION	4	(0.9)
VIRAL PHARYNGITIS	1	(0.2)
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	3	(0.6)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	200	(43.1)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS		
ARTHROPOD BITE	1	(0.2)
CONTUSION	2	(0.4)
EPICONDYLITIS	3	(0.6)
MUSCLE STRAIN	2	(0.4)
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE	1	(0.2)
POST PROCEDURAL INFLAMMATION	1	(0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS (CONT.)		
ROAD TRAFFIC ACCIDENT	1	(0.2)
STRESS FRACTURE	1	(0.2)
TOXICITY TO VARIOUS AGENTS	1	(0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	11	(2.4)
INVESTIGATIONS		
ALANINE AMINOTRANSFERASE ABNORMAL	1	(0.2)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	17	(3.7)
ANTI-TRANSGLUTAMINASE ANTIBODY	1	(0.2)
ANTINUCLEAR ANTIBODY INCREASED	1	(0.2)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE ABNORMAL	1	(0.2)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	19	(4.1)
BACTERIAL TEST	1	(0.2)
BACTERIAL TEST POSITIVE	1	(0.2)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE DECREASED	2	(0.4)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
INVESTIGATIONS (CONT.)		
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	2	(0.4)
BLOOD CALCIUM INCREASED	1	(0.2)
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	2	(0.4)
BLOOD CREATININE DECREASED	1	(0.2)
BLOOD CREATININE INCREASED	7	(1.5)
BLOOD GLUCOSE DECREASED	1	(0.2)
BLOOD GLUCOSE INCREASED	2	(0.4)
BLOOD PRESSURE INCREASED	3	(0.6)
BLOOD TRIGLYCERIDES INCREASED	6	(1.3)
BLOOD UREA INCREASED	2	(0.4)
BLOOD URIC ACID ABNORMAL	1	(0.2)
BLOOD URINE PRESENT	1	(0.2)
BODY TEMPERATURE INCREASED	1	(0.2)
BREATH SOUNDS ABNORMAL	1	(0.2)
CARDIAC MURMUR	1	(0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
INVESTIGATIONS (CONT.)		
DOUBLE STRANDED DNA ANTIBODY POSITIVE	1	(0.2)
GLUCOSE URINE PRESENT	1	(0.2)
HAEMOGLOBIN DECREASED	1	(0.2)
HEART RATE INCREASED	1	(0.2)
HEPATIC ENZYME INCREASED	6	(1.3)
INTRAOCULAR PRESSURE INCREASED	9	(1.9)
LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL	3	(0.6)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	5	(1.1)
MONOCYTE COUNT INCREASED	1	(0.2)
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX TEST POSITIVE	7	(1.5)
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	6	(1.3)
PLATELET COUNT DECREASED	1	(0.2)
TRI-IODOTHYRONINE INCREASED	1	(0.2)
TRI-IODOTHYRONINE UPTAKE DECREASED	1	(0.2)
UNEVALUABLE INVESTIGATION	1	(0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
INVESTIGATIONS (CONT.)	
URINARY SEDIMENT PRESENT	2 (0.4)
URINE ANALYSIS ABNORMAL	1 (0.2)
VITAMIN D DECREASED	2 (0.4)
WEIGHT DECREASED	2 (0.4)
WEIGHT INCREASED	5 (1.1)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	1 (0.2)
WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	4 (0.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	81 (17.5)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	
ABNORMAL LOSS OF WEIGHT	1 (0.2)
DECREASED APPETITE	6 (1.3)
DIABETES MELLITUS	4 (0.9)
DYSLIPIDAEMIA	3 (0.6)
FLUID RETENTION	1 (0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS (CONT.)	
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	3 (0.6)
HYPERLIPIDAEMIA	2 (0.4)
HYPOGLYCAEMIA	1 (0.2)
HYPOKALAEMIA	3 (0.6)
INCREASED APPETITE	3 (0.6)
OBESITY	1 (0.2)
POLYDIPSIA	1 (0.2)
VITAMIN B12 DEFICIENCY	2 (0.4)
VITAMIN D DEFICIENCY	1 (0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	32 (6.9)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	
ARTHRALGIA	52 (11.2)
ARTHRITIS	4 (0.9)
ARTHROPATHY	1 (0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (CONT.)		
BACK PAIN	11	(2.4)
BONE LOSS	1	(0.2)
BURSITIS	2	(0.4)
CARTILAGE ATROPHY	1	(0.2)
FIBROMYALGIA	1	(0.2)
FLANK PAIN	2	(0.4)
GROIN PAIN	1	(0.2)
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	2	(0.4)
JAW CYST	1	(0.2)
JOINT RANGE OF MOTION DECREASED	2	(0.4)
JOINT STIFFNESS	4	(0.9)
JOINT SWELLING	9	(1.9)
LUPUS-LIKE SYNDROME	1	(0.2)
METATARSALGIA	1	(0.2)
MUSCLE SPASMS	13	(2.8)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (CONT.)		
MUSCULAR WEAKNESS	5	(1.1)
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	4	(0.9)
MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	1	(0.2)
MUSCULOSKELETAL PAIN	4	(0.9)
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	5	(1.1)
MYALGIA	20	(4.3)
MYOPATHY	1	(0.2)
MYOSITIS	1	(0.2)
NECK PAIN	3	(0.6)
OSTEOARTHRITIS	5	(1.1)
OSTEOCHONDROSIS	1	(0.2)
OSTEONECROSIS	1	(0.2)
PAIN IN EXTREMITY	18	(3.9)
PERIARTHRITIS	1	(0.2)
PLANTAR FASCIITIS	4	(0.9)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (CONT.)	
PSORIATIC ARTHROPATHY	1 (0.2)
RHEUMATOID ARTHRITIS	1 (0.2)
RHEUMATOID NODULE	1 (0.2)
SCLERODERMA	1 (0.2)
SJOGREN'S SYNDROME	1 (0.2)
SYNOVIAL CYST	1 (0.2)
SYNOVITIS	1 (0.2)
TENDON DISORDER	1 (0.2)
TENDONITIS	2 (0.4)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	105 (22.6)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	
ANOGENITAL WARTS	1 (0.2)
B-CELL LYMPHOMA	1 (0.2)
BASAL CELL CARCINOMA	2 (0.4)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) (CONT.)		
COLORECTAL CANCER	1	(0.2)
GLIOBLASTOMA MULTIFORME	1	(0.2)
LOBULAR BREAST CARCINOMA IN SITU	1	(0.2)
LUNG ADENOCARCINOMA STAGE IV	1	(0.2)
PAPILLOMA	1	(0.2)
RETINAL NEOPLASM	1	(0.2)
SEBORRHOEIC KERATOSIS	1	(0.2)
SKIN PAPILLOMA	4	(0.9)
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN	1	(0.2)
VULVOVAGINAL WARTS	1	(0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	16	(3.4)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
AGEUSIA	2	(0.4)
ANOSMIA	2	(0.4)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
NERVOUS SYSTEM DISORDERS (CONT.)		
BALANCE DISORDER	3	(0.6)
BURNING SENSATION	2	(0.4)
CARPAL TUNNEL SYNDROME	2	(0.4)
DEMYELINATION	3	(0.6)
DISTURBANCE IN ATTENTION	1	(0.2)
DIZZINESS	8	(1.7)
DYSGEUSIA	1	(0.2)
DYSKINESIA	1	(0.2)
ENCEPHALITIS AUTOIMMUNE	1	(0.2)
ESSENTIAL TREMOR	1	(0.2)
HEAD DISCOMFORT	1	(0.2)
HEADACHE	49	(10.6)
HYPERAESTHESIA	2	(0.4)
HYPOAESTHESIA	8	(1.7)
LETHARGY	1	(0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
NERVOUS SYSTEM DISORDERS (CONT.)		
MIGRAINE	3	(0.6)
MIGRAINE WITHOUT AURA	1	(0.2)
MORTON'S NEURALGIA	1	(0.2)
MULTIPLE SCLEROSIS	1	(0.2)
NEURALGIA	1	(0.2)
OPTIC NEURITIS	1	(0.2)
PARAESTHESIA	12	(2.6)
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	1	(0.2)
SCIATICA	1	(0.2)
SENSORY LOSS	1	(0.2)
SOMNOLENCE	1	(0.2)
STATUS MIGRAINOSUS	1	(0.2)
SYNCOPE	1	(0.2)
TREMOR	5	(1.1)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS (CONT.)	
VISUAL FIELD DEFECT	1 (0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	81 (17.5)
PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	
ECTOPIC PREGNANCY	1 (0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.2)
PSYCHIATRIC DISORDERS	
ABNORMAL DREAMS	1 (0.2)
ANXIETY	6 (1.3)
BINGE EATING	1 (0.2)
DEPRESSED MOOD	3 (0.6)
DEPRESSION	7 (1.5)
INSOMNIA	14 (3.0)
IRRITABILITY	2 (0.4)
LIBIDO DECREASED	1 (0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
PSYCHIATRIC DISORDERS (CONT.)		
MOOD SWINGS	2	(0.4)
NERVOUSNESS	1	(0.2)
PANIC ATTACK	1	(0.2)
RESTLESSNESS	1	(0.2)
SUICIDAL IDEATION	1	(0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	34	(7.3)
RENAL AND URINARY DISORDERS		
CALCULUS URETERIC	1	(0.2)
CRYSTALLURIA	1	(0.2)
DYSURIA	1	(0.2)
ENURESIS	1	(0.2)
GLYCOSURIA	1	(0.2)
HAEMATURIA	3	(0.6)
NEPHROLITHIASIS	2	(0.4)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
RENAL AND URINARY DISORDERS (CONT.)		
NOCTURIA	2	(0.4)
POLLAKIURIA	2	(0.4)
POLYURIA	2	(0.4)
PROTEINURIA	1	(0.2)
RENAL COLIC	1	(0.2)
RENAL CYST	1	(0.2)
RENAL FAILURE ACUTE	1	(0.2)
RENAL FAILURE CHRONIC	1	(0.2)
RENAL PAIN	1	(0.2)
URINARY RETENTION	1	(0.2)
URINE ABNORMALITY	1	(0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	21	(4.5)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS		
AMENORRHOEA	3	(0.6)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS (CONT.)		
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	1	(0.2)
EPIDIDYMAL CYST	1	(0.2)
ERECTILE DYSFUNCTION	1	(0.2)
GENITAL LESION	1	(0.2)
GYNAECOMASTIA	1	(0.2)
HAEMATOSPERMIA	1	(0.2)
MENORRHAGIA	1	(0.2)
MENSTRUAL DISORDER	1	(0.2)
MENSTRUATION IRREGULAR	1	(0.2)
OVARIAN CYST	1	(0.2)
POLYCYSTIC OVARIES	1	(0.2)
UTERINE HAEMORRHAGE	1	(0.2)
VAGINAL HAEMORRHAGE	1	(0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS (CONT.)		
VULVOVAGINAL DRYNESS	1	(0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	14	(3.0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
ASTHMA	1	(0.2)
BRONCHOSPASM	1	(0.2)
CATARRH	1	(0.2)
COUGH	26	(5.6)
DYSPHONIA	3	(0.6)
DYSPNOEA	8	(1.7)
DYSPNOEA EXERTIONAL	3	(0.6)
EPISTAXIS	9	(1.9)
HYPERVENTILATION	1	(0.2)
INCREASED VISCOSITY OF BRONCHIAL SECRETION	1	(0.2)
NASAL CONGESTION	8	(1.7)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS (CONT.)		
OROPHARYNGEAL PAIN	17	(3.7)
PLEURISY	1	(0.2)
PRODUCTIVE COUGH	2	(0.4)
PULMONARY EMBOLISM	1	(0.2)
PULMONARY FIBROSIS	1	(0.2)
PULMONARY SARCOIDOSIS	1	(0.2)
RALES	2	(0.4)
RESPIRATORY TRACT CONGESTION	1	(0.2)
RHINITIS ALLERGIC	4	(0.9)
RHINORRHOEA	4	(0.9)
RHONCHI	1	(0.2)
SINUS CONGESTION	2	(0.4)
SLEEP APNOEA SYNDROME	1	(0.2)
SNEEZING	1	(0.2)
TONSILLAR HYPERTROPHY	2	(0.4)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS (CONT.)	
TONSILLAR INFLAMMATION	1 (0.2)
UPPER RESPIRATORY TRACT IRRITATION	1 (0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	77 (16.6)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	
ACNE	3 (0.6)
ACTINIC KERATOSIS	1 (0.2)
ALOPECIA	13 (2.8)
ANDROGENETIC ALOPECIA	1 (0.2)
BLISTER	4 (0.9)
DERMAL CYST	1 (0.2)
DERMATITIS	3 (0.6)
DERMATITIS ALLERGIC	3 (0.6)
DERMATITIS CONTACT	1 (0.2)
DRUG ERUPTION	1 (0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (CONT.)		
DRY SKIN	3	(0.6)
DYSHIDROTIC ECZEMA	4	(0.9)
ECCHYMOSIS	2	(0.4)
ECZEMA	7	(1.5)
ERYTHEMA	13	(2.8)
ERYTHEMA MULTIFORME	1	(0.2)
ERYTHEMA NODOSUM	1	(0.2)
GENERALISED ERYTHEMA	1	(0.2)
HIDRADENITIS	1	(0.2)
HYPERHIDROSIS	7	(1.5)
INGROWING NAIL	1	(0.2)
LENTIGO	1	(0.2)
MADAROSIS	1	(0.2)
PAPULE	1	(0.2)
PHOTOSENSITIVITY REACTION	1	(0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (CONT.)		
PIGMENTATION DISORDER	1	(0.2)
PRURITUS	14	(3.0)
PRURITUS ALLERGIC	1	(0.2)
PRURITUS GENERALISED	2	(0.4)
PSORIASIS	2	(0.4)
PURPURA	2	(0.4)
PUSTULAR PSORIASIS	1	(0.2)
RASH	15	(3.2)
RASH ERYTHEMATOUS	3	(0.6)
RASH GENERALISED	2	(0.4)
RASH PAPULAR	1	(0.2)
RASH PRURITIC	2	(0.4)
RASH VESICULAR	1	(0.2)
SCAB	1	(0.2)
SEBORRHOEIC DERMATITIS	2	(0.4)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)	
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (CONT.)		
SKIN ATROPHY	3	(0.6)
SKIN DISCOLOURATION	3	(0.6)
SKIN EXFOLIATION	5	(1.1)
SKIN HAEMORRHAGE	1	(0.2)
SKIN HYPOPIGMENTATION	2	(0.4)
SKIN IRRITATION	2	(0.4)
SKIN LESION	7	(1.5)
SKIN MASS	1	(0.2)
SKIN TIGHTNESS	2	(0.4)
SKIN ULCER	3	(0.6)
SPIDER NAEVUS	1	(0.2)
SWELLING FACE	1	(0.2)
TOXIC SKIN ERUPTION	1	(0.2)
URTICARIA	3	(0.6)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (CONT.)	
VITILIGO	1 (0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	105 (22.6)
VASCULAR DISORDERS	
BEHCET'S SYNDROME	1 (0.2)
ESSENTIAL HYPERTENSION	1 (0.2)
FLUSHING	1 (0.2)
HAEMATOMA	2 (0.4)
HOT FLUSH	2 (0.4)
HYPERTENSION	11 (2.4)
HYPOTENSION	2 (0.4)
NEOVASCULARISATION	1 (0.2)
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	2 (0.4)
PERIPHERAL COLDNESS	1 (0.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ALL SUBJECTS)

	ADALIMUMAB (N=464) n (%)
VASCULAR DISORDERS (CONT.)	
THROMBOPHLEBITIS	1 (0.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	23 (5.0)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	28 (60.9)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (2.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (2.2)
ENDOCRINE DISORDERS	
CUSHINGOID	1 (2.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (2.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) n (%)
EYE DISORDERS	
BLEPHARITIS	1 (2.2)
CATARACT	1 (2.2)
EYE PAIN	1 (2.2)
RETINAL HAEMORRHAGE	1 (2.2)
UVEITIS	2 (4.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4 (8.7)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	
ABDOMINAL DISCOMFORT	1 (2.2)
ABDOMINAL PAIN	1 (2.2)
ABDOMINAL PAIN UPPER	1 (2.2)
CHRONIC GASTRITIS	1 (2.2)
DIARRHOEA	1 (2.2)
GASTRITIS	1 (2.2)
NAUSEA	1 (2.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) n (%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS (CONT.)	
PERIODONTAL DISEASE	1 (2.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (10.9)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	
CHEST DISCOMFORT	1 (2.2)
INJECTION SITE ERYTHEMA	1 (2.2)
INJECTION SITE RASH	2 (4.3)
PYREXIA	1 (2.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (10.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	
ACUTE SINUSITIS	1 (2.2)
ANAL ABSCESS	1 (2.2)
BACTERAEMIA	1 (2.2)
BRONCHITIS	1 (2.2)
CELLULITIS	1 (2.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)	
CONJUNCTIVITIS	1 (2.2)
CYSTITIS	2 (4.3)
GASTROENTERITIS	2 (4.3)
INFLUENZA	2 (4.3)
KERION	1 (2.2)
NASOPHARYNGITIS	7 (15.2)
OTITIS EXTERNA	1 (2.2)
PARONYCHIA	1 (2.2)
PNEUMONIA	1 (2.2)
PYELONEPHRITIS	1 (2.2)
SINUSITIS	1 (2.2)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (2.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	16 (34.8)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) n (%)
INVESTIGATIONS	
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (2.2)
BLOOD GLUCOSE INCREASED	1 (2.2)
INTRAOCULAR PRESSURE INCREASED	2 (4.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4 (8.7)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	
DECREASED APPETITE	2 (4.3)
HYPERLIPIDAEMIA	1 (2.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (6.5)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	
ARTHRALGIA	2 (4.3)
OSTEONECROSIS	1 (2.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (6.5)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) n (%)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	
COLORECTAL CANCER	1 (2.2)
LUNG ADENOCARCINOMA STAGE IV	1 (2.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (4.3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	
HYPOAESTHESIA	1 (2.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (2.2)
PSYCHIATRIC DISORDERS	
INSOMNIA	2 (4.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (4.3)
RENAL AND URINARY DISORDERS	
CALCULUS URETERIC	1 (2.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (2.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) n (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	
EPISTAXIS	1 (2.2)
RHINITIS ALLERGIC	1 (2.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (2.2)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	
DRUG ERUPTION	1 (2.2)
DYSHIDROTIC ECZEMA	1 (2.2)
ECZEMA	1 (2.2)
PSORIASIS	1 (2.2)
RASH	1 (2.2)
SEBORRHOEIC DERMATITIS	1 (2.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6 (13.0)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.1.2.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
ADVERSE EVENTS CATEGORIZED AS PROBABLY, POSSIBLY OR PROBABLY NOT ADALIMUMAB OR PLACEBO RELATED
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(ALL ADALIMUMAB SET - ONLY JAPAN)

	ADALIMUMAB (N=46) n (%)
VASCULAR DISORDERS	
ESSENTIAL HYPERTENSION	1 (2.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (2.2)

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	NAME	EPOCH INTERVAL	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: CAMPOCHIARO, PETER (49981) TRT: ADALIMUMAB								
1201302# AGE:47 SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:85 KG								
	DB	1 TO 78	75	75	R:ANAPHYLAXIS, HIVES S:IMMUNE SYSTEM DISORDERS P:ANAPHYLACTIC REACTION L:ANAPHYLAXIS	E:75 D:12 HOURS	S:SEVERE R:PROBABLY NOT RELATED P:NOT RELATED A:TREATED WITH MEDICATION	U:NO S:YES, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING O:BEE STING A:PROBABLY NOT RELATED
			75	47	---------- S A M E A S A B O V E ----------			
					SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS P:URTICARIA L:HIVES			

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD
SUBJECT PREMATURELY DISCONTINUED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	NAME	EPOCH INTERVAL	DAY	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: DESCHENES, JEAN (39605) TRT: PLACEBO									
1210203#	AGE:55	SEX:FEMALE	RACE:WHITE		WEIGHT:70 KG				
	POST	22 TO	8	29	55	R:ACUTE HEPATITIS S:HEPATOBILIARY DISORDERS P:HEPATITIS ACUTE L:HEPATITIS ACUTE	E:100 L:72 DAYS	S:MODERATE R:PROBABLY RELATED P:NOT RELATED A:DISCONT. ADA/ PLACEBO A:OTHER INH 300 MG PO QD DISCONTINUED	U:NO S:YES, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION O:PROBABLY RELATED TO ADALIMUMAB A:NOT RELATED

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD
SUBJECT PREMATURELY DISCONTINUED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	EPOCH NAME	EPOCH INTERVAL	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: DESCHENES, JEAN (39605) TRT: ADALIMUMAB								
1210202# AGE:56 SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:61 KG								
	POST	95 TO	10	104	56	R:DRUG-INDUCED ACUTE LUPUS ERYTHEMATOSUS S:MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS P:LUPUS-LIKE SYNDROME L:DRUG-INDUCED LUPUS ERYTHEMATOSUS	E:120 L:17 DAYS	S:SEVERE R:PROBABLY RELATED P:PROBABLY NOT RELATED A:DISCONT. ADA/ PLACEBO A:TREATED WITH MEDICATION A:OTHER HOSPITALIZATION	U:NO S:YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION . IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION O:UNKNOWN A:PROBABLY RELATED

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD
SUBJECT PREMATURELY DISCONTINUED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	EPOCH NAME	EPOCH INTERVAL	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: DICK, ANDREW (39613) TRT: ADALIMUMAB								
1120102	AGE:30 SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:80 KG							
	DB	1 TO 50	32	32	30 R:DEMYELINATING DISEASE S:NERVOUS SYSTEM DISORDERS P:DEMYELINATION L:DEMYELINATING DISEASE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM, UNSPECIFIED	O:134 L:>103 DAYS	S:SEVERE R:PROBABLY RELATED P:NOT RELATED A:DISCONT. ADA/ PLACEBO A:OTHER BRAIN MRI SCAN	U:NO S:YES, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION A:PROBABLY RELATED

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	EPOCH NAME	EPOCH INTERVAL	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: DICK, ANDREW (39613) TRT: ADALIMUMAB								
1120106#	AGE:39 SEX:FEMALE RACE:ASIAN WEIGHT:53 KG							
	DB	1 TO 176	164	164	39	R:TUBERCULOSIS S:INFECTIONS AND INFESTATIONS P:TUBERCULOSIS L:TUBERCULOSIS	O:259 L:>96 DAYS	S:SEVERE R:POSSIBLY RELATED P:POSSIBLY RELATED A:DISCONT. ADA/ PLACEBO A:TREATED WITH MEDICATION A:OTHER LABORATORY TESTS COMPLETED	U:NO S:YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O:UNKNOWNING EXPOSURE TO TB A:PROBABLY RELATED

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD
SUBJECT PREMATURELY DISCONTINUED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	EPOCH NAME	EPOCH INTERVAL	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: DICK, ANDREW (39613) TRT: ADALIMUMAB								
1120114	AGE:21 SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:88 KG							
	POST	106 TO 10	115	22	R:ACTIVE NEOVASCULARISATION IN RIGHT EYE S:VASCULAR DISORDERS P:NEOVASCULARISATION L:NEOVASCULARISATION	O:115 L:>1 DAY	S:MODERATE R:PROBABLY NOT RELATED P:PROBABLY NOT RELATED A:OTHER PANRETINOPHOTOC-OAGULATION LASER	U:YES S:YES, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION O:ACTIVE OCCLUSIVE VASCULITIS M:NO

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	NAME	EPOCH INTERVAL	DAY	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: ERRERA, MARIE-HELENE (48975) TRT: PLACEBO									
1050502	AGE:68 SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:88 KG								
	DB	1 TO 106	29	29	68	R:PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM S:ENDOCRINE DISORDERS P:HYPERPARATHYROIDISM PRIMARY L:PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM	E:185 L:270 DAYS	S:MILD R:NOT RELATED P:NOT RELATED A:TREATED WITH MEDICATION A:OTHER CONSULTATION WITH AN ENDOCRINOLOGIST ON 26-JUN-2014 - SURGERY PERFORMED ON 24-OCTOBER-2014	U:NO S:YES, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION O:LARGE PARATHYROID A:PROBABLY NOT RELATED

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	EPOCH NAME	EPOCH INTERVAL	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: GARWEG, JUSTUS (45849) TRT: ADALIMUMAB								
1150201# AGE:40 SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:114 KG								
	DB	1 TO 106	56	56	R:RUPTUR OF LIGAMENT OF QUADRICEPS RIGHT KNEE AND RUPTUR OF RETINACULUMS MEDIALIS RIGHT KNEE S:INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS P:LIGAMENT RUPTURE L:JOINT LIGAMENT RUPTURE	E:72 L:17 DAYS	S:SEVERE R:NOT RELATED P:NOT RELATED A:TREATED WITH MEDICATION A:OTHER SURGERY	U:NO S:YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION O:DUE TO SLIPPING ON ICE A:NOT RELATED
			56	40	---------- S A M E A S A B O V E ---------- AND PROCEDURAL COMPLICATIONS P:TENDON RUPTURE L:QUADRICEPS TENDON RUPTURE			

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD
SUBJECT PREMATURELY DISCONTINUED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	NAME	EPOCH INTERVAL	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: HASHIDA, NORIYASU (52321) TRT: ADALIMUMAB								
1400703#	AGE:65 SEX:FEMALE RACE:ASIAN WEIGHT:58 KG							
	DB	1 TO 35	35	35	65	R:RIGHT URETERAL STONE S:RENAL AND URINARY DISORDERS P:CALCULUS URETERIC L:URETERAL CALCULUS	E:21 L:35 DAYS	S:MODERATE R:PROBABLY NOT RELATED P:PROBABLY NOT RELATED A:TREATED WITH MEDICATION A:OTHER CT	U:NO S:YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O:LACK OF PROPER HYDRATION A:NOT RELATED

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD
SUBJECT PREMATURELY DISCONTINUED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	EPOCH NAME	EPOCH INTERVAL	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: HEILIGENHAUS, ARND (40287) TRT: ADALIMUMAB								
1060104	AGE:22 SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:130 KG							
	DB	1 TO 111	87	87	23 R:INFECTED PILONIDAL SINUS S:INFECTIONS AND INFESTATIONS P:PILONIDAL CYST L:PILONIDAL SINUS INFECTED	E:92 L:6 DAYS	S:MILD R:NOT RELATED P:NOT RELATED A:TREATED WITH MEDICATION	U:NO S:YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O:UNKNOWN M:NO A:PROBABLY NOT RELATED

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	EPOCH NAME	EPOCH INTERVAL	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: HEILIGENHAUS, ARND (40287) TRT: ADALIMUMAB								
1060111# AGE:42 SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:85 KG								
	DB	1 TO 343	239	239	43	R:NEUROENDOCRINE INTESTINAL TUMOR ON THE RECTUM , 6MM X3.6MM S:NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P:CARCINOID TUMOUR OF THE GASTROINTESTINAL TRACT L:CARCINOID TUMOR OF THE GASTROINTESTINAL TRACT	E:251 L:13 DAYS	S:MODERATE R:NOT RELATED P:NOT RELATED A:TREATED WITH MEDICATION A:OTHER ENDOSONOGRAPHY AND COLOSCOPY ON 19.03.14 THE REMOVAL OF THE TUMORS IS PLANNED	U:NO S:YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O:NOT RELATED TO STUDY DRUG AN D CAUSE OF EVENT IS UNKNOWN A:POSSIBLY RELATED

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD
SUBJECT PREMATURELY DISCONTINUED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	EPOCH NAME	EPOCH INTERVAL	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: KEDHAR, SANJAY (38777) TRT: PLACEBO								
1202803	AGE:55 SEX:FEMALE RACE:WHITE WEIGHT:70 KG							
	DB	1 TO 554	150	150	56	R:VIRAL GASTROENTERITIS S:INFECTIONS AND INFESTATIONS P:GASTROENTERITIS VIRAL L:VIRAL GASTROENTERITIS	E:155 L:6 DAYS	S:SEVERE R:NOT RELATED P:POSSIBLY RELATED A:TREATED WITH MEDICATION A:OTHER PATIENT HOSPITALIZED	U:NO S:YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION , LIFE THREATENING O:COMMUNITY ACQUIRED GASTROINTESTINAL INFECTION A:POSSIBLY RELATED

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	EPOCH NAME	EPOCH INTERVAL	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: KRAMER, MICHAL (39610) TRT: ADALIMUMAB								
1070108# AGE:35 SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:71 KG								
	DB	1 TO 158	127	127	35 R:URINARY TRACT INFECTION S:INFECTIONS AND INFESTATIONS P:URINARY TRACT INFECTION L:URINARY TRACT INFECTION	E:132 L:6 DAYS	S:MODERATE R:PROBABLY NOT RELATED P:NOT RELATED A:TREATED WITH MEDICATION	U:NO S:YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O:INFECTION A:PROBABLY RELATED

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD
SUBJECT PREMATURELY DISCONTINUED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	EPOCH NAME	EPOCH INTERVAL	RX DAY OF ONSET DAY	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: KURUP, SHREE (43520) TRT: PLACEBO								
1203304# AGE:20 SEX:FEMALE RACE:BLACK WEIGHT:78 KG								
	POST	205 TO	29	233	21	R:ELECTIVE ABORTION S:SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES P:ABORTION INDUCED L:TERMINATION OF PREGNANCY - ELECTIVE	E:233 D:2 HOURS	S:SEVERE R:NOT RELATED P:NOT RELATED A:NONE	U:NO S:YES, ELECTIVE ABORTION O:SUBJECT CHOSE TO TERMINATE PREGNACY M:NO A:NOT RELATED

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD
SUBJECT PREMATURELY DISCONTINUED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2.4__2.7.4.3

LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT
SERIOUS ADVERSE EVENTS
(PLACEBO CONTROLLED SET)

SUBJECT NUMBER	EPOCH NAME	EPOCH INTERVAL	RX DAY OF ONSET	AGE AT ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AS OF RX DAY D:DURATION L:LENGTH I:INTERMITTENT	S:SEVERITY R:RELATIONSHIP TO ADA/PLO P:RELATIONSHIP TO PRESNISONE A:ACTIONS TAKEN	U:UVEITIS RELATED (PI) S:SERIOUS AE? O:OTHER CAUSE OF EVENT M:MALIGNANCY A:ABBVIE OPINION CAUSALITY (ADA/PLO)
STUDY:M10-877 INV: KURUP, SHREE (43520) TRT: ADALIMUMAB								
1203308	AGE:42 SEX:MALE RACE:BLACK WEIGHT:174 KG							
	DB	1 TO 554	115	115	43	R:PNEUMONIA S:INFECTIONS AND INFESTATIONS P:PNEUMONIA L:PNEUMONIA	E:121 L:7 DAYS	S:SEVERE R:POSSIBLY RELATED P:NOT RELATED A:TREATED WITH MEDICATION A:OTHER CHEST XRAY WAS DONE	U:NO S:YES, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O:UPPER RESPIRATORY INFECTION SECONDARY TO IMMUNOSUPPRESSION A:POSSIBLY RELATED

DB - DOUBLE BLIND PERIOD, OL - OPEN LABEL PERIOD

Program Source Code: [redacted]