M10-880 試験

治験の標題： A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Inactive Non-infectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis	
治験調整医師： [redacted], [redacted], [redacted], France	
施設数 / 実施国名：アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，チェコ共和国，デンマーク，フランス，ドイツ，ギリシャ，イスラエル，イタリア，メキシコ，オランダ，ポーランド，ポルトガル，スペイン，スイス，英国及び米国の 62 施設（メイン試験）並びに日本の 10 施設（日本人サブ試験）	
公表文献（参考資料）：なし	
治験期間： 最初の被験者の最初の来院日：2010 年 8 月 10 日 最後の被験者の最後の来院日：2015 年 5 月 14 日（最終投与後 70 日目の電話による追跡調査日）	開発のフェーズ：第 III 相
目的： 本試験の目的は，副腎皮質ステロイド（以下「ステロイド」，プレドニゾン経口剤換算で 10–35 mg/日）を必要とする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，投与 0 週時にアダリムマブを 80 mg 負荷投与（皮下）し，引き続き投与 1 週時から 40 mg 隔週投与した時の維持療法の有効性及び安全性をプラセボと比較検討することであった。	
治験方法： 本試験は，第 III 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験であった。ベースラインの免疫抑制剤使用の有無を層別因子として，被験者をアダリムマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割付けた。日本人サブ試験に組入れられた被験者は，メイン試験とは別に無作為に割付けた。日本人サブ試験の被験者数は少なかったため，ベースラインの免疫抑制剤使用の有無による層別は行わなかった。アダリムマブ群には，ベースラインでアダリムマブ 80 mg を負荷投与（皮下）し，引き続き投与 1 週時から 40 mg を隔週投与した。一方，プラセボ群には，同じ用法でプラセボを投与した。治験薬の投与開始前に，プレドニゾン経口剤換算 10–35 mg/日のステロイド経口剤を投与中の患者を対象とした。治験実施計画書で規定した減量スケジュールに従って，プレドニゾンの漸減を投与 2 週時から開始し，投与 19 週時までに終了した。治験薬の投与開始時に点眼ステロイドを投与していた被験者は，標準化したスケジュールに従って，投与 1 週時から点眼ステロイドを漸減し，投与 9 週時までに投与を終了した。 本試験では，スクリーニング期間，投与期間及び追跡期間を設定した。二重盲検下の治験薬投与期間は最長で投与 80 週時まで（投与期間）又は治療不成功（以下「再燃」）例が約 96 症例（84–107 例，日本人被験者を除く）集積された時点までとした。被験者は，ベースライン，投与 2 週時，4 週時，及びその後は投与 28 週時の代わりに投与 27 週時に来院した以外は，4 週間ごとに来院した。投与 2 週時及びそれ以降の来院時に，再燃の有無を評価した。 再燃と判定された被験者は，本試験を中止した。投与 2 週以降に再燃と判定された被験者は，非盲検継続投与試験（M11-327 試験）の組入れ基準を満たし，当該医療機関が M11-327 試験に参加していた場合には，M11-327 試験に移行できることとした。同様に，本試験（M10-880 試験）終了時まで再燃と判定されなかった被験者も，M11-327 試験の組入れ基準を満たし，当該医療機関が M11-327 試験に参加していた場合には，M11-327 試験に移行できることとした。	

治験方法：（続き） 本試験終了以前に中止した被験者は，中止時の評価項目を実施した。新たに発現した有害事象又は持続中の有害事象の追跡情報を収集するため，電話又は来院により最終投与後 70 日間の追跡調査を行った。ただし，非盲検継続投与試験（M11-327 試験）で継続してアダリムマブの投与を受けた場合は，電話又は来院での 70 日間の追跡調査を不要とした。 日本人サブ試験：メイン試験で再燃例が約 96 例（84-107 例）集積された時点又は日本人サブ試験で再燃例が 17 例集積された時点（いずれか遅い方）で，国内実施医療機関での本試験の実施を終了した。
被験者数（計画時と解析時）： 計画時： メイン試験（日本人以外）：220 例，日本人サブ試験：30 例 解析時： メイン試験：合計 229 例をメイン試験に組入れ，無作為に割付けた（日本人サブ試験を除く）。実施医療機関での有効性の原データが不完全であり，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守に関して問題があった 2 施設の 3 例を intent-to-treat（ITT）解析から除外した。したがって，メイン試験の ITT 集団は 226 例であった。 日本人サブ試験：国内の実施医療機関で合計 32 例を日本人サブ試験に組入れ，無作為に割付けた。 併合解析集団：併合解析集団は，メイン試験及び日本人サブ試験のデータで構成される。72 施設で合計 261 例を本試験に組入れ，無作為に割付けた。上記に記載したとおり，2 施設の 3 例を有効性の解析から除外した。したがって，併合解析集団の ITT 集団は 258 例であった。
診断と主要な組み入れ基準： • 18 歳以上の男女の患者。 • 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎と診断された患者（前部ぶどう膜炎のみと診断された患者は本試験から除外した）。 • ベースライン評価来院の 28 日以上前から疾患活動性を示していない状態で，それを維持するためプレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上のステロイド経口剤を投与され，かつスクリーニング時及び治験薬投与開始時に両眼が臨床的に以下の 3 項目を満たすと治験責任（分担）医師が判断した患者。 　・ 活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が認められない。 　・ 前房内細胞が，国際ぶどう膜炎研究会ぶどう膜炎の標準化委員会（以下「SUN」）基準のグレード 0.5 +以下である。 　・ 硝子体混濁が，米国国立眼病研究所（以下「NEI」） / SUN 基準のグレード 0.5 +以下である。 • 治験薬投与開始前にプレドニゾン経口剤換算 10–35 mg/日のステロイド経口剤を投与し，治験薬投与開始前 28 日以内に増量及び 14 日以内に減量をしていない患者。 • 過去に活動性又は潜在性結核に罹患していない患者。 本試験への参加には，1 種類だけの結核検査の実施が要求された。ツベルクリン反応検査で陰性（硬結が 5 mm 未満），又はクォンティフェロン®TB ゴールド検査（又はインターフェロンγ遊離測定法［以下「IGRA」］と同等の検査）で陰性であった患者とした。なお，クォンティフェロン®TB ゴールド検査（又は IGRA と同等の検査）で繰り返し判定保留の結果となった患者は，本試験に参加できないこととした。 • 日本人サブ試験：上記に加え，日本人サブ試験では以下の基準のいずれかに該当した患者は本試験から除外した：スクリーニング時の C 型肝炎検査が陽性であった患者又は β-D-グルカン検査で陽性又は判定保留であった患者。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

アダリムマブ：40 mg/0.8 mL，皮下投与（プレフィルドシリンジ）

バルクロット番号： A* , B* , C* , D* , E*

プレドニゾン：1 mg 及び 5 mg 錠

バルク製品のロット番号： I* , J* , K* , L* , M* , N* , AR* , AS* , O* , AT* , P* , AU* , R* , AV* , AW* , AX* , AY* , AZ* , BA* , U* , V* , W* , X* , Y* , Z* , AA* , AB* , AC* , AD* , BB* , BC* , BD* , AO* , BC*

治療期間：

メイン試験：本試験の二重盲検投与期間は，最長で投与 80 週時（投与期間）又は再燃例が約 96 症例（84–107 例，日本人被験者を除く）集積された時点までとした。

日本人サブ試験：日本人サブ試験の終了時期は，メイン試験で再燃例が約 96 例（84–107 例）集積された時点，又は日本人サブ試験で再燃例が 17 例集積された時点（いずれか遅い方）とした。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

プラセボ溶液 0.8 mL，皮下投与（プレフィルドシリンジ）

バルクロット番号： F* , G* , H*

評価基準：

有効性：

本試験の有効性主要評価項目は，再燃（疾患活動性のコントロールが維持できない）までの期間であり，本主要評価項目は 4 項目（新たに認められた活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び視力）で構成された。

本試験では，以下に示すように，順位付けされた副次評価項目 9 項目を設定した。

- 第 1 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレードの変化量
- 第 2 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレードの変化量
- 第 3 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の最高矯正視力の最小視角の対数（以下「logMAR」）の変化量
- 第 4 順位：光干渉断層撮影（以下「OCT」）で網膜中心厚（以下「CRT」）に基づく黄斑浮腫が認められるまでの投与 2 週以降の期間
- 第 5 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の CRT の変化率
- 第 6 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の NEI の視力についてのアンケート（以下「VFQ-25」）複合スコアの変化量
- 第 7 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である遠見視力による行動のスコアの変化量
- 第 8 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量
- 第 9 順位：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である目の痛みのスコアの変化量

評価基準：（続き）
有効性：（続き）
その他の有効性の評価項目：

- 炎症：
  - 炎症の評価：前房内細胞のグレード及び硝子体混濁のグレード
  - 炎症のコントロール：ステロイド休薬後の寛解及び炎症が認められない状態
- 視力：logMAR 最高矯正視力
- 黄斑浮腫：黄斑浮腫及び CRT の変化が認められるまでの期間
- 患者報告アウトカム（PRO）
  - VFQ-25
  - EuroQol-5D 健康アンケート™（EQ-5D）
  - 病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）
  - 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI-SHP）
  - SF-36®健康調査（SF-36）
  - 医療機関の利用状況の調査（HRU）

薬物動態：
薬物動態測定用サンプルを，ベースライン，投与 2 週時，8 週時，12 週時，27 週時，36 週時，52 週時，予定外の来院時［可能な場合］，及び治験終了 / 中止時［投与 52 週時までに中止した場合］に採取し，血清中アダリムマブ濃度を測定した。また，アダリムマブの見かけのクリアランス及び見かけの分布容積の推定を目的としてポピュレーション薬物動態モデルに基づく解析を実施した。解析結果は，別途報告書に示す。
抗アダリムマブ抗体を発現した被験者の数及び割合を決定した。
安全性：
本試験期間中の有害事象，身体的所見，バイタルサイン及び臨床検査データを評価した。

統計手法：
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，投与群間で比較し，両側 P 値を算出した。
有効性：
<u>メイン試験（日本人サブ試験の被験者を除く）：</u>
ITT 集団を対象に，有効性の主要解析を実施した。ITT 集団には，海外で組入れられ，無作為に割付けられた被験者のうち，有効性の原データが不完全であり，及び / 又は GCP の遵守に関して問題があった 2 施設の 3 例を除く全例を含めた。
主要評価項目及び順位付け副次評価項目について，統計学的検定を実施した。有意水準は両側 0.05 とした。その他の評価項目についても，統計学的検定を実施した。有意水準は両側 0.05 とした。
主要評価項目は，投与 2 週以降の再燃までの期間であり，有意水準は両側 0.05 とし，ログランク検定を用いてアダリムマブ群とプラセボ群を比較した。再燃をイベントとして計数した。再燃以外の理由で脱落した被験者は，脱落時点で観察打ち切りとした。感度分析では，再燃までの期間について，投与群及びベースラインの免疫抑制剤の使用の有無を因子とした比例ハザードモデルで投与群間を比較した。主要評価項目の更なる感度分析は，データベースロック前に統計解析計画書に規定した。
順位付け副次評価項目の両側検定は，主要評価項目で投与群間に統計学的有意差が認められた場合にのみ実施した。順位付け副次評価項目は，前述の階層的順序に従って統計学的検定を実施し，有意水準は 0.05 とした。階層上位項目で有意差が認められた場合に，下位項目の統計学的検定を実施し，有意水準は両側 0.05 とした。順位付け副次評価項目は，以下のとおりに解析した。

統計手法：（続き）
有効性：（続き）

- 前房内細胞のグレードの変化量，硝子体混濁のグレードの変化量，logMAR 最高矯正視力の変化量及び CRT の変化率については，集積した観測値（それぞれの眼の観測値）で補正し，分散分析（以下「ANOVA」）を用いて投与群間で比較した。CRT の変化率は，更に OCT 機器の種類で調整した。VFQ-25 の変化量については，ANOVA を用いて投与群間で比較した。欠測値は，直前のデータで補完する手法（以下「LOCF」）で補完した。OCT で CRT に基づく黄斑浮腫が認められるまでの期間は，ログランク検定を用いて投与群間で比較した。OCT での黄斑浮腫をイベントとして計数した。OCT での黄斑浮腫以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

その他の有効性の評価項目は，定量的な評価項目であれば，投与群を因子とした ANOVA により解析し，Observed case（以下「OC」）又は LOCF を用いた。イベント発生までの期間は，投与群ごとにカプラン・マイヤー法により推定値を算出するとともに，カプラン・マイヤー曲線を描いて評価した。イベント発生までの期間は，投与群のみを因子とした比例ハザードモデルを用いて投与群間で比較した。分類変数の評価項目は，χ^2 検定を用いて割合を投与群間で比較し，欠測値は非反応例として取り扱った。

HRU の累積データは，各投与群の全被験者について総利用総回数（全被験者）及び観察下での総利用時間（全被験者）の比を算出した。HRU については Observed Case のみとし，欠測値の補完は行わなかった。

日本人サブ試験：

日本人サブ試験では，試験対象集団が小さく，推測統計を実施しなかった場合を除き，メイン試験と同様の方法で解析を実施した。

併合解析集団（メイン試験＋日本人サブ試験）：

併合解析集団では，メイン試験と同様の方法で解析を実施した。

薬物動態：

解析結果は，別途報告書に示す。

安全性：

メイン試験（日本人サブ試験の被験者を除く）：

安全性解析対象集団を対象として，安全性の解析を実施した。安全性解析対象集団には，海外で組入れられ，治験薬（プラセボ又はアダリムマブ）を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。投与群別にデータを解析した。有害事象の発現例数及び発現率を示した。また，臨床検査値及びバイタルサインの変化量を記述統計量として要約した。

日本人サブ試験：

日本人サブ試験では，試験対象集団が小さく，推測統計を実施しなかった場合を除き，メイン試験と同様の方法で解析を実施した。

併合解析集団（メイン試験＋日本人サブ試験）：

併合解析集団では，メイン試験と同様の方法で解析を実施した。

要約 / 結論

有効性：

メイン試験：

ITT 集団 226 例のうち，大部分は女性で白人であり，年齢は平均 42.5 歳であった。人口統計学的特性ではプラセボ群とアダリムマブ群との間に統計学的有意差は認められなかった。すべての被験者が非感染性の中間部，後部，汎ぶどう膜炎，又は中間部 / 後部ぶどう膜炎と診断され，多く（95.6%）の被験者が両眼とも罹患していると診断された。投与群間の統計学的比較を行ったベースラインの疾患特性では，平均値はプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が高かった。SF-36 の日常役割機能（精神）のコンポーネント（$P = 0.023$）及び VFQ-25 の色覚（$P = 0.027$）を除き，ベースラインの疾患活動性で投与群間に統計学的有意差は認められなかった。統計学的比較を行わなかったベースラインの疾患特性については，投与群間で数値的に同様であった。ベースラインでは，多く（89.5%以上）の被験者で，いずれの眼にも CRT に基づく黄斑浮腫は認められなかった。

本試験の主要評価項目である再燃までの期間について，アダリムマブ群とプラセボ群との比較を行った。試験期間を通して，再燃のリスクがプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 43%低下した（ハザード比：0.57，95%信頼区間［CI］：0.39–0.84，ログランク検定：$P = 0.004$）。再燃までの期間の中央値は，プラセボ群では 8.3 ヵ月であり，アダリムマブ群では本試験の終了時点で再燃例が被験者の半数未満であったため，推定不能（18 ヵ月超）であった。事前に規定した再燃の基準に該当した数は，アダリムマブ群と比べてプラセボ群の方が多かった。事前に規定した再燃の基準 4 項目で，最も群間差が大きかった項目は，視力（プラセボ群：20.7%，アダリムマブ群：8.7%）であった。

主要評価項目を構成する個々の項目（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力）で判定した再燃までの期間を個別に解析した結果，logMAR 最高矯正視力で判定した再燃のリスクがプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 67%低下し，統計学的有意差が認められた（$P = 0.002$）。活動性の炎症性病変及び前房内細胞のグレードで判定した再燃率は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が数値的には低かったが，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。硝子体混濁のグレードで判定した再燃では，投与群間で数値的な差又は統計学的有意差は認められなかった。

順位付け副次評価項目 9 項目について，アダリムマブ群とプラセボ群の統計学的有意性を階層的順序に従って検定した。その結果，すべての有効性の順位付け副次評価項目で投与群間に統計学的有意差は認められなかったが，第 8 順位の副次評価項目（VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量，ITT 集団）を除いたすべての順位付け副次評価項目で，アダリムマブ群で数値的に改善が認められた。

メイン試験の有効性の解析結果より，以下の結果が示唆された。

- 有効性の早期発現及び持続性：再燃のリスクは，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で 43%低下した（ハザード比：0.57，95%CI：0.39–0.84，$P = 0.004$）。再燃までの期間を経時的に示したカプラン・マイヤー曲線では，最初の評価時期（投与 2 週時）からアダリムマブ群とプラセボ群で乖離が認められ，その後も本試験期間中を通じて乖離した状態が続いた。再燃までの期間の中央値は，プラセボ群で 8.3 ヵ月であり，アダリムマブ群では本試験の終了時点で，再燃例が被験者の半数未満であったため，推定不能（18 ヵ月超）であった。
- 視力喪失に対する効果：各構成項目で判定した再燃までの期間（主要評価項目）を解析した結果，logMAR 最高矯正視力で判定した再燃のリスクは，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で 67%低下した（$P = 0.002$）。また，logMAR 最高矯正視力の時間曲線下面積（以下「AUC」）の平均値では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が高く，統計学的有意差が認められた（$P = 0.009$）。
- 炎症に対する効果：各構成項目で判定した再燃までの期間（主要評価項目）を解析した結果，前房内細胞のグレードで判定した再燃率は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で数値的に低かったが，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。硝子体混濁のグレードについては，投与群間で数値的な差又は統計学的有意差は認められなかった。

要約 / 結論（続き）

有効性：（続き）

メイン試験：（続き）

- 病変に対する効果：各構成項目で判定した再燃までの期間（主要評価項目）を解析した結果，活動性の炎症性病変で判定した再燃率は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が数値的に低かったが，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。OCT で判定した黄斑浮腫が認められるまでの投与 2 週以降の期間では，黄斑浮腫のリスクが，試験期間を通してプラセボ群と比べてアダリムマブ群で 25%低下したが，投与群間で統計学的有意差は認められなかった（ハザード比：0.75，$P = 0.491$）。ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の CRT の変化率では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で数値的に改善が認められたが，統計学的有意差は認められなかった。
- ステロイド節約効果：寛解を達成した被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下かつ硝子体混濁のグレードが 0.5 以下），ステロイド休薬後に寛解を達成した被験者，炎症が認められなかった被験者（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0 かつ硝子体混濁のグレードが 0），及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者の割合は，ほとんどの評価時期でプラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が高かった。しかし，一貫した統計学的有意差は認められず，一部では被験者数が少なかった。
- 視力関連機能に対する効果：ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 スコアの平均変化量は，色覚，周辺視覚及び近見視力による行動を除き，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が減少（悪化）は小さく，増加（改善）は大きかった。プラセボ群と比べてアダリムマブ群で統計学的に優れた結果が認められた項目は，全体的見え方及び見え方による心の健康のみであった（それぞれ $P = 0.003$ 及び $P = 0.022$）。VFQ-25 複合スコア（観察値）の AUC の平均値は，プラセボ群と比べてアダリムマブ群の方が高く，投与群間で統計学的有意差が認められた（$P = 0.011$）。これより，プラセボ群と比べてアダリムマブ群では，全般的視力関連機能が経時的に改善され，再燃までの期間が長かったことが示唆された。
- 健康関連 QOL 及び仕事の生産性に対する効果：その他の PRO（勤務時間の喪失，勤務中の障害及び活動性の障害等）では，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。EQ-5D 予測値及び EQ VAS の平均値でも，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の HADS スコアの減少は，アダリムマブ群とプラセボ群とで同程度であり，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。医師の診察を受けた被験者数は，アダリムマブ群と比べてプラセボ群の方が多かった（それぞれ，15 例及び 10 例）。両群ともに入院した被験者はおらず，プラセボ群の 1 例が救急室に収容された。

日本人サブ試験：

- 被験者の多く（19/32 例）は女性であり，韓国系日本人の 1 例を除いた全被験者が日本人であった。年齢は平均約 47 歳であった。体重，アルコール摂取及び喫煙状況では，プラセボ群とアダリムマブ群との間で差が認められたが，全体的に人口統計学的特性は同様であった。すべての被験者が，非感染性の後部又は汎ぶどう膜炎と診断され，多く（90.6%）の被験者が両眼とも罹患していると診断された。
- 有効性の主要評価項目である再燃までの期間の解析では，アダリムマブ群とプラセボ群の間に差が認められ、アダリムマブ群で改善が認められた（ハザード比：0.45，95%CI：0.20–1.03)。再燃までの期間の中央値は，アダリムマブ群が 2.9 ヵ月，プラセボ群が 2.1 ヵ月であった。
- 日本人サブ試験では，被験者数が少なかったことから，2 つの投与群間の有効性データの比較は限定的であった。

要約 / 結論（続き）

有効性：（続き）

<u>併合解析集団（メイン試験 + 日本人サブ試験）：</u>

併合解析集団 258 例（ITT 集団）の人口統計学的特性，ぶどう膜炎を含む病歴及びほとんどのベースラインの疾患特性は，WPAI-SHP 及び VFQ-25 サブ項目である目の痛みのスコアを除き，メイン試験の解析結果と同様であった。

メイン試験及び日本人サブ試験のデータを併合解析した結果，主要評価項目，順位付け副次評価項目及びその他の有効性の評価項目では，メイン試験と同様の傾向が認められた。メイン試験の結果と同様に，主要評価項目で統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で再燃のリスクが 48%低下した（ハザード比：0.52，95%CI：0.37–0.74，$P<0.001$）。また，メイン試験の結果と同様に，試験期間中，プラセボと比べてアダリムマブの効果は速やかに発現し，持続性が認められた。再燃までの期間（中央値，ITT 集団）は，プラセボ群（5.6 ヵ月）と比べてアダリムマブ群（18 ヵ月超，本試験の終了時点で，再燃例が被験者の半数未満であったため，推定不能）の方が長かった。併合解析集団での有効性の結果は，メイン試験と同様の傾向を示したが，異なる結果が 2 点認められた。詳細を以下に示す。

- 主要評価項目の構成項目：
    - 各構成項目（活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力。各項目で個別に解析）で判定した再燃までの期間（主要評価項目）を解析した結果，活動性の炎症性病変，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力で判定した再燃のリスクは，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で統計学的に有意に低下し，それぞれ 55%（$P=0.014$），54%（$P=0.045$）及び 67%（$P=0.001$）低下した。この結果と異なり，メイン試験での再燃までの期間で，投与群間に統計学的有意差が認められたのは，logMAR 最高矯正視力で判定した場合のみであった。
- 順位付け副次評価項目：
    - 順位付け副次評価項目の 2 項目（第 2 順位及び第 3 順位の副次評価項目）で，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で名義的有意水準での有意差が認められ，ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレードの変化量では $P=0.016$，ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力の変化量では $P=0.044$ であった。この結果と異なり，メイン試験では，順位付け副次評価項目の全項目で，投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

薬物動態：

解析結果は，別途報告書に示す。

安全性：

<u>メイン試験：</u>

治験責任医師によって治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）との因果関係が「多分関連あり」以上と判断された有害事象，高度の有害事象，重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の全体の発現頻度について，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

アダリムマブ群の 1 例が，大動脈解離及び心タンポナーデにより死亡した（治験薬との因果関係は「関連なし」）。重篤な有害事象の発現頻度は，アダリムマブ群とプラセボ群とで同程度であった（それぞれ，7 例［6.1%］と 9 例［7.9%］）。重篤な有害事象の発現率は，アダリムマブ群で 13.75 件/100 人年，プラセボ群で 14.09 件/100 人年であった。プラセボ群の 2 例で報告された深部静脈血栓症を除いて，他のすべての重篤な有害事象は，それぞれ 1 例に発現した。

アダリムマブ群の 10 例（8.7%）及びプラセボ群の 7 例（6.1%）が，有害事象により治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）の投与を中止した。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 11.64 件/100 人年，プラセボ群で 9.86 件/100 人年であった。結核菌群検査陽性（4 例で報告あり）及び肺サルコイドーシス（2 例で報告あり）を除いて，他のすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は，それぞれ 1 例に発現した。

安全性：（続き）

メイン試験：（続き）

特に注目すべき有害事象のうち，感染症（口腔カンジダ症及び結核を除く），アレルギー反応及び注射部位反応を除き，発現例数はいずれも数例であった。

- 感染症が認められた被験者の割合は，アダリムマブ群（54.8%）の方がプラセボ群（43.9%）よりも高かった。投与群間で統計学的有意差は認められなかった。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数値的に低かった（それぞれ，137.52 件/100 人年と 149.36 件/100 人年）。最も多く報告された感染症は，両群ともに鼻咽頭炎であった。いずれの感染症にも投与群間で統計学的有意差は認められなかった。
    - アダリムマブ群とプラセボ群の各 2 例に 1 件以上の重篤な感染症が報告されたが投与群間で統計学的に有意な差は認められず，個々の基本語（PT）の有害事象はすべて，1 例からの報告であった。重篤な感染症の発現率は，アダリムマブ群（3.17 件/100 人年）とプラセボ群（2.82 件/100 人年）で同程度であった。
    - アダリムマブの 1 例（0.9%）でレジオネラ感染症が報告された。当該事象は，入院に至る高度の事象であり，治験責任医師によって治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。
    - アダリムマブの 1 例（0.9%）で口腔カンジダ症が報告された。当該事象は中等度の事象であり，治験責任医師によって治験薬との因果関係「多分関連なし」と判断された。
    - アダリムマブ群の 3 例（2.6%）及びプラセボ群の 1 例（0.9%）の計 4 例で，結核（PT として「結核菌群検査陽性」）がそれぞれ 1 件報告された。これらの結核事象は，非重篤で軽度又は中等度の潜在性結核と判断された。治験責任医師は，アダリムマブ群の 1 例及びプラセボ群の 1 例に発現した当該事象を治験薬との因果関係「関連あり」と判断し，アダリムマブ群の 2 例に発現した当該事象を治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。4 例全例が，これらの結核事象により治験薬の投与を中止した。
    - アダリムマブ群の 1 例（0.9%）で，1 件の悪性疾患が報告された。当該被験者には，中等度の非重篤な皮膚有棘細胞癌が認められたが，治験責任医師によって治験薬との因果関係「多分関連なし」と判断された。
    - アダリムマブ群の 4 例（3.5%）とプラセボ群の 6 例（5.3%）の計 10 例で，それぞれ 1 件のアレルギー反応が報告された。当該事象のいずれにおいても投与群間で統計学的有意差は認められなかった。すべての被験者で，非重篤の事象が報告された。当該事象は，治験責任医師により軽度又は中等度とみなされ，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。2 例以上で報告された当該事象は，眼そう痒症（4 例）及び過敏症（2 例）であった。
    - アダリムマブ群とプラセボ群の各 1 例の計 2 例で，非皮膚性の血管炎（PT として「ベーチェット症候群」）が報告された。これらの事象は，治験責任医師によって治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。
    - アダリムマブ群の 4 例（3.5%）とプラセボ群の 2 例（1.8%）の計 6 例で，サルコイドーシスが報告された。ベースライン時に，この 6 例全例にサルコイドーシスの既往歴が確認されていた。これらのサルコイドーシスは，治験責任医師によって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。
    - プラセボ群の 1 例（0.9%）で，乾癬の悪化が 1 件報告された。当該事象は，治験責任医師によって治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。
    - アダリムマブ群の 2 例（1.7%）とプラセボ群の 1 例（0.9%）の計 3 例で，血液疾患が報告された。アダリムマブ群の 1 例に重篤な好中球減少症が発現し，当該事象は治験責任医師によって治験薬との因果関係「関連あり」とみなされ治験薬の投与中止に至った。他の 2 例に，非重篤な白血球減少症及び血小板減少症（アダリムマブ群の 1 例）と貧血（プラセボ群の 1 例）がそれぞれ発現した。当該事象は，治験責任医師によって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。
    - アダリムマブ群の 2 例（1.8%）で，その他の肝関連の有害事象が報告された。1 例に，非重篤

な脂肪肝が発現し，治験責任医師によって治験薬との因果関係「多分関連あり」と判断された。他の 1 例に非重篤な非アルコール性脂肪性肝炎が発現し，治験責任医師によって治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

- アダリムマブ群の 23 例（20%）とプラセボ群の 15 例（13.2%）の計 38 例で，注射部位反応が報告された。当該事象について投与群間で統計学的有意差は認められなかった。3 例以上で報告された事象は，注射部位疼痛（17 例），注射部位内出血及び注射部位発疹（各 6 例），注射部位紅斑（4 例）であった。ほとんどの注射部位反応は，治験責任医師によって軽度で治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。当該事象のうち，重篤な，高度の又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。
- 憩室炎，日和見感染症（口腔カンジダ症及び結核を除く），寄生虫感染，B 型肝炎の再活性化，進行性多巣性白質脳症，リンパ腫，肝脾 T 細胞リンパ腫，黒色腫，白血病，皮膚血管炎，自己免疫性肝炎，心筋梗塞，脳血管発作，うっ血性心不全，肺塞栓症，間質性肺疾患，腸管穿孔，膵炎，スティーブンス・ジョンソン症候群，多形紅斑，乾癬の新規発現，脱髄疾患，筋萎縮性側索硬化症，可逆性後白質脳症症候群又はアダリムマブ投与に関連する投薬過誤などのその他の注目すべき有害事象は認められなかった。

血液学検査，生化学検査及び尿検査のベースライン時から最終来院時の測定値を比較した平均変化量に臨床的意味は認められなかった。アダリムマブについては，血液学検査，生化学検査及び尿検査において，ベースライン時の正常値から最低値又は最高値への変化はおおむね少なく，予測されたものであった。本治験期間中の臨床検査値の変動は，多くの被験者で一過性であり，最終来院時までに回復した。臨床検査値及びバイタルサインの解析では，アダリムマブの重大な安全性の懸念を示唆する特定の傾向は認められなかった。

日本人サブ試験：

- 日本人サブ試験では，被験者数が少ないことから，2 つの投与群間の安全性データの比較には限界がある。
- 日本人サブ試験の期間中，死亡例は報告されなかった。各投与群の 1 例に，重篤な有害事象が 1 件発現した（プラセボ群の 1 例に骨壊死が，アダリムマブ群の 1 例に肺腺癌第 4 期が発現した）。アダリムマブ群の 1 例に発現した重篤な有害事象は，治験責任医師によって治験薬（アダリムマブ）との因果関係「関連あり」と判断されたが，治験依頼者によって治験薬との因果関係「多分関連なし」と判断された。アダリムマブ群の 1 例で，治験薬の早期投与中止に至った 1 件の有害事象（薬疹）が報告された。当該事象は，治験責任医師によって治験薬（アダリムマブ）との因果関係「多分関連あり」と判断された。
- 日本人サブ試験で発現した特に注目すべき有害事象は，感染症（プラセボ群の 2 例，アダリムマブ群の 7 例），悪性疾患（アダリムマブ群の 1 例），サルコイドーシス（アダリムマブ群の 1 例）及び注射部位反応（アダリムマブ群の 1 例）であった。
- 臨床検査値，バイタルサイン又はその他の安全性の評価項目では，アダリムマブの重大な安全性の懸念を示唆する特定の傾向は認められなかった。
- 日本人サブ試験では，アダリムマブはおおむね，安全性に問題なく，良好な忍容性を示した。原疾患と関連する事象を除いて，アダリムマブの有害事象プロファイルは，既に承認された他の適応症での安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性のシグナルは検出されなかった。

併合解析集団（メイン試験 + 日本人サブ試験）：

- 日本人サブ試験では，組入れた被験者数が少なく，重大な安全性所見は報告されなかったことから，併合解析集団データから得られた全体としての安全性の結果は，上述のメイン試験のデータから得られた結果と同様であった。

結論：
非活動性かつ非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎患者のうち，疾患の再燃なく副腎皮質ステロイドの長期投与を中止できなかった患者を対象とした本試験で，アダリムマブは疾患活動性コントロールの維持に有効であり，ステロイドの使用を節約できる効果を有することが示された。また，アダリムマブはおおむね安全であり，良好な忍容性を示した。原疾患と関連する事象を除き，アダリムマブの有害事象プロファイルは，承認済みの他の適応症で確立された安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性シグナルは検出されなかった。

TABLE 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
ANY ADVERSE EVENT	96 (84.2)	105 (91.3)	201 (87.8)	
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS				
ANAEMIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
EOSINOPHILIA	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
LEUKOPENIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
LYMPHADENITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
LYMPHADENOPATHY	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
NEUTROPENIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
THROMBOCYTOPENIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (1.8)	6 (5.2)	8 (3.5)	
CARDIAC DISORDERS				
ANGINA PECTORIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
CARDIAC TAMPONADE	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PALPITATIONS	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (2.2)	
TACHYCARDIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.9)	6 (5.2)	7 (3.1)	
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS				
ALPHA-1 ANTI-TRYPSIN DEFICIENCY	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
EAR AND LABYRINTH DISORDERS				
DEAFNESS	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
EAR DISCOMFORT	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
EAR PAIN	2 (1.8)	4 (3.5)	6 (2.6)	
EAR PRURITUS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
TINNITUS	2 (1.8)	4 (3.5)	6 (2.6)	
VERTIGO	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6 (5.3)	12 (10.4)	18 (7.9)	
ENDOCRINE DISORDERS				
ADDISON'S DISEASE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
CUSHINGOID	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HYPERTHYROIDISM	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HYPOALDOSTERONISM	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
THYROID DISORDER	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (2.2)	
EYE DISORDERS				
ABNORMAL SENSATION IN EYE	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
ANTERIOR CHAMBER CELL	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
ANTERIOR CHAMBER INFLAMMATION	2 (1.8)	3 (2.6)	5 (2.2)	
ASTHENOPIA	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
BLEPHARITIS	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
BLEPHAROSPASM	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
BLINDNESS TRANSIENT	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
CATARACT	4 (3.5)	1 (0.9)	5 (2.2)	
CATARACT NUCLEAR	1 (0.9)	0	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
EYE DISORDERS (CONT.)				
CATARACT SUBCAPSULAR	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
CHALAZION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
CHORIORETINAL DISORDER	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
CHORIORETINOPATHY	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
CHOROIDAL NEOVASCULARISATION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
COLOUR BLINDNESS ACQUIRED	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	2 (1.8)	3 (2.6)	5 (2.2)	
CONJUNCTIVITIS ALLERGIC	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.7)	
CORNEAL DEPOSITS	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
CYSTOID MACULAR OEDEMA	7 (6.1)	7 (6.1)	14 (6.1)	
DRY EYE	7 (6.1)	5 (4.3)	12 (5.2)	
EPISCLERITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
ERYTHEMA OF EYELID	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
EYE DISCHARGE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
EYE DISORDER	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
EYE IRRITATION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
EYE PAIN	6 (5.3)	9 (7.8)	15 (6.6)	
EYE PRURITUS	3 (2.6)	2 (1.7)	5 (2.2)	
EYE SWELLING	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
EYELID OEDEMA	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
EYELID PTOSIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
EYELIDS PRURITUS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
IRIDOCYCLITIS	2 (1.8)	3 (2.6)	5 (2.2)	
IRIS ADHESIONS	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
IRIS DISORDER	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
KERATITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
LACRIMATION INCREASED	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
MACULAR FIBROSIS	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
MACULAR HOLE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
MACULAR OEDEMA	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
EYE DISORDERS (CONT.)				
MACULAR PSEUDOHOLE	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
OCULAR HYPERAEMIA	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.7)	
OCULAR HYPERTENSION	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
PHOTOPHOBIA	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
PHOTOPSIA	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
POSTERIOR CAPSULE OPACIFICATION	2 (1.8)	3 (2.6)	5 (2.2)	
RETINAL DETACHMENT	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
RETINAL EXUDATES	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
RETINAL NEOVASCULARISATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
RETINAL VASCULAR DISORDER	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SCLERITIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SUBRETINAL FLUID	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
UVEITIS	9 (7.9)	6 (5.2)	15 (6.6)	
VISION BLURRED	6 (5.3)	4 (3.5)	10 (4.4)	
VISUAL ACUITY REDUCED	10 (8.8)	6 (5.2)	16 (7.0)	
VISUAL IMPAIRMENT	2 (1.8)	2 (1.7)	4 (1.7)	
VITREOUS DETACHMENT	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
VITREOUS FLOATERS	6 (5.3)	5 (4.3)	11 (4.8)	
VITREOUS HAEMORRHAGE	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
VITRITIS	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
VOGT-KOYANAGI-HARADA SYNDROME	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	51 (44.7)	52 (45.2)	103 (45.0)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS				
ABDOMINAL DISCOMFORT	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
ABDOMINAL DISTENSION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
ABDOMINAL PAIN	2 (1.8)	2 (1.7)	4 (1.7)	
ABDOMINAL PAIN LOWER	0	1 (0.9)	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
GASTROINTESTINAL DISORDERS (CONT.)				
ABDOMINAL PAIN UPPER	4 (3.5)	3 (2.6)	7 (3.1)	
ANAL PRURITUS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
APHTHOUS STOMATITIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
CONSTIPATION	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
DIARRHOEA	9 (7.9)	3 (2.6)	12 (5.2)	0.083
DRY MOUTH	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
DYSPEPSIA	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
DYSPHAGIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
ERUCTATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
FOOD POISONING	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
GINGIVAL PAIN	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
GLOSSITIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
HAEMATOCHEZIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HAEMORRHOIDS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HAEMORRHOIDS THROMBOSED	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HIATUS HERNIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INTESTINAL POLYP	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
IRRITABLE BOWEL SYNDROME	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
MOUTH ULCERATION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
NAUSEA	9 (7.9)	4 (3.5)	13 (5.7)	
ORAL DISORDER	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
RETCHING	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SALIVARY GLAND DISORDER	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SENSITIVITY OF TEETH	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
TONGUE ULCERATION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
TOOTHACHE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
GASTROINTESTINAL DISORDERS (CONT.)				
VOMITING	4 (3.5)	4 (3.5)	8 (3.5)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	23 (20.2)	22 (19.1)	45 (19.7)	
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS				
ADVERSE DRUG REACTION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
ASTHENIA	2 (1.8)	2 (1.7)	4 (1.7)	
CHEST DISCOMFORT	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
CHEST PAIN	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
CYST	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
DEVICE DISLOCATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
DEVICE FAILURE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
DRUG INTOLERANCE	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
FACE OEDEMA	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
FATIGUE	9 (7.9)	14 (12.2)	23 (10.0)	
INFLAMMATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INJECTION SITE BRUISING	3 (2.6)	3 (2.6)	6 (2.6)	
INJECTION SITE ERYTHEMA	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.7)	
INJECTION SITE HAEMATOMA	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
INJECTION SITE INDURATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INJECTION SITE INFLAMMATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INJECTION SITE IRRITATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INJECTION SITE PAIN	9 (7.9)	8 (7.0)	17 (7.4)	
INJECTION SITE RASH	1 (0.9)	5 (4.3)	6 (2.6)	
INJECTION SITE REACTION	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
INJECTION SITE SWELLING	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
LOCAL SWELLING	5 (4.4)	3 (2.6)	8 (3.5)	
LOCALISED OEDEMA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
MALAISE	2 (1.8)	4 (3.5)	6 (2.6)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS (CONT.)				
OEDEMA PERIPHERAL	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.7)	
PAIN	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
PYREXIA	7 (6.1)	5 (4.3)	12 (5.2)	
VESSEL PUNCTURE SITE HAEMORRHAGE	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
VESSEL PUNCTURE SITE PAIN	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
VESSEL PUNCTURE SITE SWELLING	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	34 (29.8)	44 (38.3)	78 (34.1)	
HEPATOBILIARY DISORDERS				
GALLBLADDER POLYP	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HEPATIC STEATOSIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HEPATOMEGALY	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HYPERBILIRUBINAEMIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
HYPERTRANSAMINASAEMIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (1.8)	3 (2.6)	5 (2.2)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
IMMUNE SYSTEM DISORDERS				
ALLERGY TO ARTHROPOD BITE	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
DRUG HYPERSENSITIVITY	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
FOOD ALLERGY	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HOUSE DUST ALLERGY	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HYPERSENSITIVITY	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
SARCOIDOSIS	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.7)	
SEASONAL ALLERGY	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4 (3.5)	10 (8.7)	14 (6.1)	
INFECTIONS AND INFESTATIONS				
ACUTE TONSILLITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
BACTERIURIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
BRONCHITIS	6 (5.3)	3 (2.6)	9 (3.9)	
CELLULITIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
CHORIORETINITIS	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
CONJUNCTIVITIS	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.7)	
CONJUNCTIVITIS VIRAL	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
CYSTITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
ENTEROCOLITIS VIRAL	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
EYE INFECTION VIRAL	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
FOLLICULITIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
FUNGAL INFECTION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
FUNGAL SKIN INFECTION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
GASTROENTERITIS	2 (1.8)	3 (2.6)	5 (2.2)	
GASTROENTERITIS VIRAL	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
GINGIVITIS	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
HELMINTHIC INFECTION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HERPES SIMPLEX	1 (0.9)	0	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)				
HERPES ZOSTER	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
IMPETIGO	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INFECTED CYST	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INFECTED DERMAL CYST	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INFLUENZA	7 (6.1)	3 (2.6)	10 (4.4)	
LARYNGITIS	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
LOCALISED INFECTION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
MENINGITIS ASEPTIC	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
NAIL BED INFECTION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
NASOPHARYNGITIS	19 (16.7)	18 (15.7)	37 (16.2)	
ONYCHOMYCOSIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
OPHTHALMIC HERPES SIMPLEX	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
ORAL HERPES	0	3 (2.6)	3 (1.3)	
OROPHARYNGEAL CANDIDIASIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
OTITIS EXTERNA	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
PARONYCHIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
PERIODONTITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PHARYNGITIS	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (2.2)	
PHARYNGITIS STREPTOCOCCAL	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
PNEUMONIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PNEUMONIA LEGIONELLA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
POST PROCEDURAL INFECTION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PYELONEPHRITIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
RASH PUSTULAR	0	5 (4.3)	5 (2.2)	0.060
RESPIRATORY TRACT INFECTION	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
RHINITIS	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
SINUSITIS	4 (3.5)	8 (7.0)	12 (5.2)	
SKIN BACTERIAL INFECTION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SKIN INFECTION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)				
TINEA PEDIS	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
TINEA VERSICOLOUR	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
TONSILLITIS	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
TOOTH ABSCESS	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	3 (2.6)	10 (8.7)	13 (5.7)	0.083
URINARY TRACT INFECTION	10 (8.8)	13 (11.3)	23 (10.0)	
VAGINAL INFECTION	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
VIRAL DIARRHOEA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
VIRAL INFECTION	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
VIRAL PHARYNGITIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.7)	
VULVOVAGINAL MYCOTIC INFECTION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	50 (43.9)	67 (58.3)	117 (51.1)	0.035

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS				
ARTHROPOD BITE	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
CONTUSION	4 (3.5)	2 (1.7)	6 (2.6)	
EPICONDYLITIS	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
EXCORIATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
FALL	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
FIBULA FRACTURE	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
FOREIGN BODY IN EYE	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
HUMERUS FRACTURE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
JOINT DISLOCATION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
JOINT INJURY	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
LACERATION	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
LIGAMENT RUPTURE	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
LIGAMENT SPRAIN	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
LIMB INJURY	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
MUSCLE STRAIN	0	3 (2.6)	3 (1.3)	
OVERDOSE	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
PROCEDURAL COMPLICATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
TENDON INJURY	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
THERMAL BURN	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
TRAUMATIC FRACTURE	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	10 (8.8)	19 (16.5)	29 (12.7)	
INVESTIGATIONS				
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (0.9)	8 (7.0)	9 (3.9)	0.035
ANTINUCLEAR ANTIBODY INCREASED	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (0.9)	6 (5.2)	7 (3.1)	
BACTERIAL TEST POSITIVE	0	2 (1.7)	2 (0.9)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
INVESTIGATIONS (CONT.)				
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
BLOOD CORTISOL DECREASED	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
BLOOD CREATININE INCREASED	3 (2.6)	2 (1.7)	5 (2.2)	
BLOOD GLUCOSE INCREASED	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
BLOOD PRESSURE DIASTOLIC INCREASED	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
BLOOD PRESSURE INCREASED	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE INCREASED	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
BLOOD TRIGLYCERIDES INCREASED	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
BLOOD URIC ACID ABNORMAL	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
BLOOD URINE PRESENT	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
GLUCOSE URINE PRESENT	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
HAEMOGLOBIN DECREASED	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HEART RATE INCREASED	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
HEPATIC ENZYME INCREASED	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INTRAOCULAR PRESSURE INCREASED	2 (1.8)	3 (2.6)	5 (2.2)	
LYMPHOCYTE COUNT INCREASED	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
MONOCYTE COUNT DECREASED	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX TEST POSITIVE	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.7)	
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
PROTEIN URINE PRESENT	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
TRANSAMINASES INCREASED	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
VITAMIN D DECREASED	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
WEIGHT INCREASED	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	14 (12.3)	28 (24.3)	42 (18.3)	0.026

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS				
ALCOHOL INTOLERANCE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
DECREASED APPETITE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
DIABETES MELLITUS	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
DIABETES MELLITUS INADEQUATE CONTROL	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
DYSLIPIDAEMIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
FLUID RETENTION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
GOUT	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.7)	
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
HYPOKALAEMIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INCREASED APPETITE	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
OBESITY	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
POLYDIPSIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
VITAMIN B12 DEFICIENCY	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
VITAMIN D DEFICIENCY	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7 (6.1)	14 (12.2)	21 (9.2)	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS				
ANKYLOSING SPONDYLITIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
ARTHRALGIA	12 (10.5)	27 (23.5)	39 (17.0)	0.013
ARTHRITIS	4 (3.5)	3 (2.6)	7 (3.1)	
BACK PAIN	7 (6.1)	9 (7.8)	16 (7.0)	
BONE PAIN	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
BURSITIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
COCCYDYNIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
FIBROMYALGIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
GROIN PAIN	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	0	2 (1.7)	2 (0.9)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (CONT.)				
JOINT CONTRACTURE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
JOINT STIFFNESS	2 (1.8)	2 (1.7)	4 (1.7)	
JOINT SWELLING	2 (1.8)	5 (4.3)	7 (3.1)	
MUSCLE FATIGUE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
MUSCLE SPASMS	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
MUSCULAR WEAKNESS	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
MUSCULOSKELETAL PAIN	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	4 (3.5)	3 (2.6)	7 (3.1)	
MYALGIA	2 (1.8)	6 (5.2)	8 (3.5)	
MYOSITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
NECK PAIN	3 (2.6)	5 (4.3)	8 (3.5)	
OSTEOARTHRITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
OSTEOPENIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
OSTEOPOROSIS	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
PAIN IN EXTREMITY	3 (2.6)	10 (8.7)	13 (5.7)	0.083
PERIARTHRITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PLANTAR FASCIITIS	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
PSORIATIC ARTHROPATHY	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
ROTATOR CUFF SYNDROME	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SJOGREN'S SYNDROME	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
TENDONITIS	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	34 (29.8)	51 (44.3)	85 (37.1)	0.029

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)				
ACROCHORDON	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
COLON ADENOMA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SEBORRHOEIC KERATOSIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SKIN PAPILLOMA	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (1.8)	5 (4.3)	7 (3.1)	
NERVOUS SYSTEM DISORDERS				
BALANCE DISORDER	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
CARPAL TUNNEL SYNDROME	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
CERVICAL RADICULOPATHY	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
CONVULSION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
DIZZINESS	5 (4.4)	2 (1.7)	7 (3.1)	
DYSARTHRIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HEADACHE	17 (14.9)	17 (14.8)	34 (14.8)	
HEMIPLEGIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
HYPERAESTHESIA	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
HYPOAESTHESIA	3 (2.6)	0	3 (1.3)	
LETHARGY	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
MEMORY IMPAIRMENT	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
MENINGISM	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
MIGRAINE	3 (2.6)	2 (1.7)	5 (2.2)	
MIGRAINE WITH AURA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
NEURALGIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PARAESTHESIA	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (2.2)	
RADICULITIS CERVICAL	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
RESTLESS LEGS SYNDROME	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SCIATICA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
NERVOUS SYSTEM DISORDERS (CONT.)				
SINUS HEADACHE	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
SOMNOLENCE	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
STATUS MIGRAINOSUS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SYNCOPE	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
TREMOR	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
VIITH NERVE PARALYSIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
VISUAL FIELD DEFECT	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	23 (20.2)	30 (26.1)	53 (23.1)	
PSYCHIATRIC DISORDERS				
AGGRESSION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
ANXIETY	2 (1.8)	5 (4.3)	7 (3.1)	
ANXIETY DISORDER	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
DEPRESSED MOOD	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
DEPRESSION	3 (2.6)	2 (1.7)	5 (2.2)	
EMOTIONAL DISTRESS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INITIAL INSOMNIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
INSOMNIA	3 (2.6)	8 (7.0)	11 (4.8)	
MOOD SWINGS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
NERVOUSNESS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PANIC ATTACK	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
SLEEP DISORDER	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
STRESS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	11 (9.6)	18 (15.7)	29 (12.7)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)		ADALIMUMAB (N=115) n (%)		TOTAL (N=229) n (%)		P-VALUE@
RENAL AND URINARY DISORDERS							
MICTURITION URGENCY	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
NEPHROLITHIASIS	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
POLYURIA	0		2	(1.7)	2	(0.9)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(1.8)	2	(1.7)	4	(1.7)	
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS							
AMENORRHOEA	0		2	(1.7)	2	(0.9)	
BREAST MASS	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
DYSMENORRHOEA	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
ERECTILE DYSFUNCTION	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
GENITAL LESION	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
MENORRHAGIA	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
MENSTRUAL DISORDER	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
MENSTRUATION DELAYED	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
MENSTRUATION IRREGULAR	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
OVARIAN CYST	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.9)	
POLYCYSTIC OVARIES	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
TESTICULAR SWELLING	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
VAGINAL HAEMORRHAGE	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(6.1)	5	(4.3)	12	(5.2)	
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS							
ASTHMA	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
COUGH	6	(5.3)	11	(9.6)	17	(7.4)	
DYSPHONIA	2	(1.8)	1	(0.9)	3	(1.3)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS (CONT.)				
DYSPNOEA	3 (2.6)	4 (3.5)	7 (3.1)	
DYSPNOEA EXERTIONAL	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
EPISTAXIS	0	4 (3.5)	4 (1.7)	
HYPERVENTILATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INCREASED VISCOSITY OF BRONCHIAL SECRETION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
NASAL CONGESTION	1 (0.9)	5 (4.3)	6 (2.6)	
NASAL CYST	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
NASAL DRYNESS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
NASAL INFLAMMATION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
NASAL ULCER	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
OROPHARYNGEAL PAIN	3 (2.6)	5 (4.3)	8 (3.5)	
PHARYNGEAL ERYTHEMA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
PLEURISY	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PRODUCTIVE COUGH	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
PULMONARY SARCOIDOSIS	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
RALES	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
RESPIRATORY TRACT CONGESTION	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
RHINORRHOEA	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
SLEEP APNOEA SYNDROME	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SNEEZING	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
TONSILLAR INFLAMMATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
WHEEZING	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	16 (14.0)	30 (26.1)	46 (20.1)	0.031
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS				
ACNE	3 (2.6)	0	3 (1.3)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n	(%)	ADALIMUMAB (N=115) n	(%)	TOTAL (N=229) n	(%)	P-VALUE@
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (CONT.)							
ACTINIC KERATOSIS	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
ALOPECIA	5	(4.4)	4	(3.5)	9	(3.9)	
BLISTER	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
CUTANEOUS SARCOIDOSIS	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
DERMATITIS	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
DERMATITIS ALLERGIC	1	(0.9)	3	(2.6)	4	(1.7)	
DERMATITIS CONTACT	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
DRUG ERUPTION	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
DRY SKIN	3	(2.6)	1	(0.9)	4	(1.7)	
ECZEMA	2	(1.8)	4	(3.5)	6	(2.6)	
ERYTHEMA	2	(1.8)	5	(4.3)	7	(3.1)	
ERYTHEMA NODOSUM	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
GRANULOMA ANNULARE	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
HIDRADENITIS	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
HYPERHIDROSIS	0		2	(1.7)	2	(0.9)	
HYPERKERATOSIS	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.9)	
KERATOSIS PILARIS	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
LIVEDO RETICULARIS	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
NIGHT SWEATS	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
PALMOPLANTAR KERATODERMA	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
PHOTODERMATOSIS	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
PHOTOSENSITIVITY REACTION	2	(1.8)	0		2	(0.9)	
PITYRIASIS ROSEA	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
PRURITUS	2	(1.8)	5	(4.3)	7	(3.1)	
PRURITUS ALLERGIC	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
PSORIASIS	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
PURPURA	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
RASH	5	(4.4)	5	(4.3)	10	(4.4)	
RASH ERYTHEMATOUS	1	(0.9)	2	(1.7)	3	(1.3)	
RASH MACULAR	1	(0.9)	0		1	(0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (CONT.)				
RASH PRURITIC	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (1.7)	
SCAB	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SKIN DISCOLOURATION	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
SKIN EXFOLIATION	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
SKIN IRRITATION	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
SKIN LESION	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
SKIN STRIAE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SKIN TIGHTNESS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SKIN ULCER	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SPIDER NAEVUS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
URTICARIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
VITILIGO	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	38 (33.3)	32 (27.8)	70 (30.6)	
SOCIAL CIRCUMSTANCES				
ALCOHOL USE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
VASCULAR DISORDERS				
AORTIC DISSECTION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
AORTIC STENOSIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
BEHCET'S SYNDROME	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
BLOOD PRESSURE INADEQUATELY CONTROLLED	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
DEEP VEIN THROMBOSIS	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
FLUSHING	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
HAEMATOMA	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
HOT FLUSH	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
HYPERTENSION	5 (4.4)	7 (6.1)	12 (5.2)	
HYPERTENSIVE CRISIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
NEOVASCULARISATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
POST THROMBOTIC SYNDROME	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
VENOUS INSUFFICIENCY	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	14 (12.3)	14 (12.2)	28 (12.2)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
COUNTRY=JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=16) n (%)	ADALIMUMAB (N=16) n (%)	TOTAL (N=32) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	10 (62.5)	12 (75.0)	22 (68.8)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS			
VERTIGO	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
EYE DISORDERS			
ASTHENOPIA	0	1 (6.3)	1 (3.1)
CATARACT	0	1 (6.3)	1 (3.1)
CONJUNCTIVITIS ALLERGIC	1 (6.3)	0	1 (3.1)
CORNEAL EROSION	1 (6.3)	0	1 (3.1)
DRY EYE	1 (6.3)	0	1 (3.1)
EYE PRURITUS	1 (6.3)	0	1 (3.1)
IRIS ADHESIONS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
IRITIS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
MACULAR OEDEMA	0	2 (12.5)	2 (6.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (18.8)	4 (25.0)	7 (21.9)
GASTROINTESTINAL DISORDERS			
ABDOMINAL PAIN	0	1 (6.3)	1 (3.1)
DENTAL CARIES	0	1 (6.3)	1 (3.1)
DIARRHOEA	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	3 (18.8)	3 (9.4)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
COUNTRY=JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=16) n (%)	ADALIMUMAB (N=16) n (%)	TOTAL (N=32) n (%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS			
INJECTION SITE RASH	0	1 (6.3)	1 (3.1)
MALAISE	0	1 (6.3)	1 (3.1)
OEDEMA PERIPHERAL	0	1 (6.3)	1 (3.1)
PYREXIA	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (6.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (6.3)	3 (18.8)	4 (12.5)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS			
HYPERSENSITIVITY	1 (6.3)	0	1 (3.1)
SARCOIDOSIS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SEASONAL ALLERGY	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (6.3)	2 (12.5)	3 (9.4)
INFECTIONS AND INFESTATIONS			
CONJUNCTIVITIS	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (6.3)
CYSTITIS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
FOLLICULITIS	1 (6.3)	0	1 (3.1)
GASTROENTERITIS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
NASOPHARYNGITIS	1 (6.3)	5 (31.3)	6 (18.8)
OTITIS EXTERNA	0	1 (6.3)	1 (3.1)
PERIODONTITIS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
PHARYNGITIS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
URINARY TRACT INFECTION	1 (6.3)	0	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (18.8)	9 (56.3)	12 (37.5)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
COUNTRY=JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=16) n (%)	ADALIMUMAB (N=16) n (%)	TOTAL (N=32) n (%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS			
CONTUSION	1 (6.3)	0	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (6.3)	0	1 (3.1)
INVESTIGATIONS			
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	1 (6.3)	1 (3.1)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	2 (12.5)	2 (6.3)
INTRAOCULAR PRESSURE INCREASED	0	2 (12.5)	2 (6.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	4 (25.0)	4 (12.5)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS			
DECREASED APPETITE	0	2 (12.5)	2 (6.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	2 (12.5)	2 (6.3)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS			
ARTHRALGIA	0	1 (6.3)	1 (3.1)
BACK PAIN	0	1 (6.3)	1 (3.1)
MUSCULOSKELETAL PAIN	1 (6.3)	0	1 (3.1)
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
OSTEONECROSIS	1 (6.3)	0	1 (3.1)
PERIARTHRITIS	1 (6.3)	0	1 (3.1)
RHEUMATOID ARTHRITIS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (18.8)	3 (18.8)	6 (18.8)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
COUNTRY=JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=16) n (%)	ADALIMUMAB (N=16) n (%)	TOTAL (N=32) n (%)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)			
LUNG ADENOCARCINOMA STAGE IV	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS			
SCIATICA	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
PSYCHIATRIC DISORDERS			
INSOMNIA	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
RENAL AND URINARY DISORDERS			
CALCULUS URETERIC	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS			
UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION	1 (6.3)	0	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (6.3)	0	1 (3.1)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
COUNTRY=JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=16) n (%)	ADALIMUMAB (N=16) n (%)	TOTAL (N=32) n (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS			
ALOPECIA	0	1 (6.3)	1 (3.1)
DRUG ERUPTION	0	1 (6.3)	1 (3.1)
ERYTHEMA NODOSUM	0	1 (6.3)	1 (3.1)
HAEMORRHAGE SUBCUTANEOUS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SEBORRHOEIC DERMATITIS	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (6.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (6.3)	4 (25.0)	5 (15.6)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
ANY ADVERSE EVENT	106 (81.5)	117 (89.3)	223 (85.4)	0.082
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS				
ANAEMIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
EOSINOPHILIA	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
LEUKOPENIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
LYMPHADENITIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
LYMPHADENOPATHY	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
NEUTROPENIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
THROMBOCYTOPENIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (1.5)	6 (4.6)	8 (3.1)	
CARDIAC DISORDERS				
ANGINA PECTORIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
CARDIAC TAMPONADE	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
PALPITATIONS	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (1.9)	
TACHYCARDIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.8)	6 (4.6)	7 (2.7)	
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS				
ALPHA-1 ANTI-TRYPSIN DEFICIENCY	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)		ADALIMUMAB (N=131) n (%)		TOTAL (N=261) n (%)		P-VALUE@
EAR AND LABYRINTH DISORDERS							
DEAFNESS	0		2	(1.5)	2	(0.8)	
EAR DISCOMFORT	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
EAR PAIN	2	(1.5)	4	(3.1)	6	(2.3)	
EAR PRURITUS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
TINNITUS	2	(1.5)	4	(3.1)	6	(2.3)	
VERTIGO	1	(0.8)	3	(2.3)	4	(1.5)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(4.6)	13	(9.9)	19	(7.3)	
ENDOCRINE DISORDERS							
ADDISON'S DISEASE	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
CUSHINGOID	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
HYPERTHYROIDISM	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
HYPOALDOSTERONISM	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
THYROID DISORDER	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.8)	4	(3.1)	5	(1.9)	
EYE DISORDERS							
ABNORMAL SENSATION IN EYE	2	(1.5)	1	(0.8)	3	(1.1)	
ANTERIOR CHAMBER CELL	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
ANTERIOR CHAMBER INFLAMMATION	2	(1.5)	3	(2.3)	5	(1.9)	
ASTHENOPIA	0		3	(2.3)	3	(1.1)	
BLEPHARITIS	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(1.1)	
BLEPHAROSPASM	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
BLINDNESS TRANSIENT	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
CATARACT	4	(3.1)	2	(1.5)	6	(2.3)	
CATARACT NUCLEAR	1	(0.8)	0		1	(0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
EYE DISORDERS (CONT.)				
CATARACT SUBCAPSULAR	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
CHALAZION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
CHORIORETINAL DISORDER	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
CHORIORETINOPATHY	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
CHOROIDAL NEOVASCULARISATION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
COLOUR BLINDNESS ACQUIRED	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)	
CONJUNCTIVITIS ALLERGIC	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)	
CORNEAL DEPOSITS	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
CORNEAL EROSION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
CYSTOID MACULAR OEDEMA	7 (5.4)	7 (5.3)	14 (5.4)	
DRY EYE	8 (6.2)	5 (3.8)	13 (5.0)	
EPISCLERITIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
ERYTHEMA OF EYELID	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
EYE DISCHARGE	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
EYE DISORDER	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
EYE IRRITATION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
EYE PAIN	6 (4.6)	9 (6.9)	15 (5.7)	
EYE PRURITUS	4 (3.1)	2 (1.5)	6 (2.3)	
EYE SWELLING	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
EYELID OEDEMA	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
EYELID PTOSIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
EYELIDS PRURITUS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
IRIDOCYCLITIS	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)	
IRIS ADHESIONS	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
IRIS DISORDER	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
IRITIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
KERATITIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
LACRIMATION INCREASED	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
MACULAR FIBROSIS	0	2 (1.5)	2 (0.8)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
EYE DISORDERS (CONT.)				
MACULAR HOLE	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
MACULAR OEDEMA	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (1.9)	
MACULAR PSEUDOHOLE	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
OCULAR HYPERAEMIA	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)	
OCULAR HYPERTENSION	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
PHOTOPHOBIA	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
PHOTOPSIA	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
POSTERIOR CAPSULE OPACIFICATION	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)	
RETINAL DETACHMENT	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
RETINAL EXUDATES	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
RETINAL NEOVASCULARISATION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
RETINAL VASCULAR DISORDER	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SCLERITIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SUBRETINAL FLUID	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
UVEITIS	9 (6.9)	6 (4.6)	15 (5.7)	
VISION BLURRED	6 (4.6)	4 (3.1)	10 (3.8)	
VISUAL ACUITY REDUCED	10 (7.7)	6 (4.6)	16 (6.1)	
VISUAL IMPAIRMENT	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)	
VITREOUS DETACHMENT	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
VITREOUS FLOATERS	6 (4.6)	5 (3.8)	11 (4.2)	
VITREOUS HAEMORRHAGE	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
VITRITIS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
VOGT-KOYANAGI-HARADA SYNDROME	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	54 (41.5)	56 (42.7)	110 (42.1)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS				
ABDOMINAL DISCOMFORT	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
ABDOMINAL DISTENSION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
GASTROINTESTINAL DISORDERS (CONT.)				
ABDOMINAL PAIN	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)	
ABDOMINAL PAIN LOWER	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
ABDOMINAL PAIN UPPER	4 (3.1)	3 (2.3)	7 (2.7)	
ANAL PRURITUS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
APHTHOUS STOMATITIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
CONSTIPATION	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
DENTAL CARIES	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
DIARRHOEA	9 (6.9)	4 (3.1)	13 (5.0)	
DRY MOUTH	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
DYSPEPSIA	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
DYSPHAGIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
ERUCTATION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
FOOD POISONING	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
GINGIVAL PAIN	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
GLOSSITIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
HAEMATOCHEZIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
HAEMORRHOIDS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
HAEMORRHOIDS THROMBOSED	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
HIATUS HERNIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INTESTINAL POLYP	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
IRRITABLE BOWEL SYNDROME	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
MOUTH ULCERATION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
NAUSEA	9 (6.9)	4 (3.1)	13 (5.0)	
ORAL DISORDER	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
RETCHING	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SALIVARY GLAND DISORDER	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SENSITIVITY OF TEETH	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
TONGUE ULCERATION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
GASTROINTESTINAL DISORDERS (CONT.)				
TOOTHACHE	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
VOMITING	4 (3.1)	4 (3.1)	8 (3.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	23 (17.7)	25 (19.1)	48 (18.4)	
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS				
ADVERSE DRUG REACTION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
ASTHENIA	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)	
CHEST DISCOMFORT	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
CHEST PAIN	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
CYST	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
DEVICE DISLOCATION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
DEVICE FAILURE	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
DRUG INTOLERANCE	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
FACE OEDEMA	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
FATIGUE	9 (6.9)	14 (10.7)	23 (8.8)	
INFLAMMATION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INJECTION SITE BRUISING	3 (2.3)	3 (2.3)	6 (2.3)	
INJECTION SITE ERYTHEMA	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)	
INJECTION SITE HAEMATOMA	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
INJECTION SITE INDURATION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INJECTION SITE INFLAMMATION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INJECTION SITE IRRITATION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INJECTION SITE PAIN	9 (6.9)	8 (6.1)	17 (6.5)	
INJECTION SITE RASH	1 (0.8)	6 (4.6)	7 (2.7)	
INJECTION SITE REACTION	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
INJECTION SITE SWELLING	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
LOCAL SWELLING	5 (3.8)	3 (2.3)	8 (3.1)	
LOCALISED OEDEMA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS (CONT.)				
MALAISE	2 (1.5)	5 (3.8)	7 (2.7)	
OEDEMA PERIPHERAL	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (1.9)	
PAIN	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
PYREXIA	8 (6.2)	6 (4.6)	14 (5.4)	
VESSEL PUNCTURE SITE HAEMORRHAGE	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
VESSEL PUNCTURE SITE PAIN	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
VESSEL PUNCTURE SITE SWELLING	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	35 (26.9)	47 (35.9)	82 (31.4)	
HEPATOBILIARY DISORDERS				
GALLBLADDER POLYP	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
HEPATIC STEATOSIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
HEPATOMEGALY	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
HYPERBILIRUBINAEMIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
HYPERTRANSAMINASAEMIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
IMMUNE SYSTEM DISORDERS				
ALLERGY TO ARTHROPOD BITE	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
DRUG HYPERSENSITIVITY	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
FOOD ALLERGY	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
HOUSE DUST ALLERGY	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
HYPERSENSITIVITY	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
SARCOIDOSIS	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (1.9)	
SEASONAL ALLERGY	0	3 (2.3)	3 (1.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (3.8)	12 (9.2)	17 (6.5)	
INFECTIONS AND INFESTATIONS				
ACUTE TONSILLITIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
BACTERIURIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
BRONCHITIS	6 (4.6)	3 (2.3)	9 (3.4)	
CELLULITIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
CHORIORETINITIS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
CONJUNCTIVITIS	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (2.3)	
CONJUNCTIVITIS VIRAL	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
CYSTITIS	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
ENTEROCOLITIS VIRAL	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
EYE INFECTION VIRAL	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
FOLLICULITIS	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
FUNGAL INFECTION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
FUNGAL SKIN INFECTION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
GASTROENTERITIS	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (2.3)	
GASTROENTERITIS VIRAL	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
GINGIVITIS	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
HELMINTHIC INFECTION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
HERPES SIMPLEX	1 (0.8)	0	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)				
HERPES ZOSTER	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
IMPETIGO	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INFECTED CYST	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INFECTED DERMAL CYST	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INFLUENZA	7 (5.4)	3 (2.3)	10 (3.8)	
LARYNGITIS	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
LOCALISED INFECTION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
MENINGITIS ASEPTIC	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
NAIL BED INFECTION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
NASOPHARYNGITIS	20 (15.4)	23 (17.6)	43 (16.5)	
ONYCHOMYCOSIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
OPHTHALMIC HERPES SIMPLEX	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
ORAL HERPES	0	3 (2.3)	3 (1.1)	
OROPHARYNGEAL CANDIDIASIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
OTITIS EXTERNA	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
PARONYCHIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
PERIODONTITIS	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
PHARYNGITIS	1 (0.8)	5 (3.8)	6 (2.3)	
PHARYNGITIS STREPTOCOCCAL	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
PNEUMONIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
PNEUMONIA LEGIONELLA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
POST PROCEDURAL INFECTION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
PYELONEPHRITIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
RASH PUSTULAR	0	5 (3.8)	5 (1.9)	0.060
RESPIRATORY TRACT INFECTION	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
RHINITIS	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
SINUSITIS	4 (3.1)	8 (6.1)	12 (4.6)	
SKIN BACTERIAL INFECTION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SKIN INFECTION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
INFECTIONS AND INFESTATIONS (CONT.)				
TINEA PEDIS	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
TINEA VERSICOLOUR	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
TONSILLITIS	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
TOOTH ABSCESS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	3 (2.3)	10 (7.6)	13 (5.0)	0.084
URINARY TRACT INFECTION	11 (8.5)	13 (9.9)	24 (9.2)	
VAGINAL INFECTION	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
VIRAL DIARRHOEA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
VIRAL INFECTION	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
VIRAL PHARYNGITIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)	
VULVOVAGINAL MYCOTIC INFECTION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	53 (40.8)	76 (58.0)	129 (49.4)	0.006

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)		ADALIMUMAB (N=131) n (%)		TOTAL (N=261) n (%)		P-VALUE@
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS							
ARTHROPOD BITE	2	(1.5)	1	(0.8)	3	(1.1)	
CONTUSION	5	(3.8)	2	(1.5)	7	(2.7)	
EPICONDYLITIS	0		2	(1.5)	2	(0.8)	
EXCORIATION	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
FALL	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
FIBULA FRACTURE	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
FOREIGN BODY IN EYE	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
HUMERUS FRACTURE	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
JOINT DISLOCATION	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
JOINT INJURY	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
LACERATION	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(1.1)	
LIGAMENT RUPTURE	0		2	(1.5)	2	(0.8)	
LIGAMENT SPRAIN	0		2	(1.5)	2	(0.8)	
LIMB INJURY	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
MUSCLE STRAIN	0		3	(2.3)	3	(1.1)	
OVERDOSE	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
PROCEDURAL COMPLICATION	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
TENDON INJURY	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
THERMAL BURN	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
TRAUMATIC FRACTURE	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	11	(8.5)	19	(14.5)	30	(11.5)	
INVESTIGATIONS							
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1	(0.8)	9	(6.9)	10	(3.8)	0.019
ANTINUCLEAR ANTIBODY INCREASED	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1	(0.8)	8	(6.1)	9	(3.4)	0.036
BACTERIAL TEST POSITIVE	0		2	(1.5)	2	(0.8)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)		ADALIMUMAB (N=131) n (%)		TOTAL (N=261) n (%)		P-VALUE@
INVESTIGATIONS (CONT.)							
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
BLOOD CORTISOL DECREASED	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
BLOOD CREATININE INCREASED	3	(2.3)	2	(1.5)	5	(1.9)	
BLOOD GLUCOSE INCREASED	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(1.1)	
BLOOD PRESSURE DIASTOLIC INCREASED	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
BLOOD PRESSURE INCREASED	0		2	(1.5)	2	(0.8)	
BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE INCREASED	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
BLOOD TRIGLYCERIDES INCREASED	0		2	(1.5)	2	(0.8)	
BLOOD URIC ACID ABNORMAL	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
BLOOD URINE PRESENT	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
GLUCOSE URINE PRESENT	0		2	(1.5)	2	(0.8)	
HAEMOGLOBIN DECREASED	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
HEART RATE INCREASED	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
HEPATIC ENZYME INCREASED	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
INTRAOCULAR PRESSURE INCREASED	2	(1.5)	5	(3.8)	7	(2.7)	
LYMPHOCYTE COUNT INCREASED	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
MONOCYTE COUNT DECREASED	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX TEST POSITIVE	1	(0.8)	3	(2.3)	4	(1.5)	
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
PROTEIN URINE PRESENT	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
TRANSAMINASES INCREASED	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(1.1)	
VITAMIN D DECREASED	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
WEIGHT INCREASED	0		2	(1.5)	2	(0.8)	
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	14	(10.8)	32	(24.4)	46	(17.6)	0.005

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS				
ALCOHOL INTOLERANCE	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
DECREASED APPETITE	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
DIABETES MELLITUS	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
DIABETES MELLITUS INADEQUATE CONTROL	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
DYSLIPIDAEMIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
FLUID RETENTION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
GOUT	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)	
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
HYPOKALAEMIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INCREASED APPETITE	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
OBESITY	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
POLYDIPSIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
VITAMIN B12 DEFICIENCY	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
VITAMIN D DEFICIENCY	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7 (5.4)	16 (12.2)	23 (8.8)	0.079
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS				
ANKYLOSING SPONDYLITIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
ARTHRALGIA	12 (9.2)	28 (21.4)	40 (15.3)	0.009
ARTHRITIS	4 (3.1)	3 (2.3)	7 (2.7)	
BACK PAIN	7 (5.4)	10 (7.6)	17 (6.5)	
BONE PAIN	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
BURSITIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
COCCYDYNIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
FIBROMYALGIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
GROIN PAIN	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	0	2 (1.5)	2 (0.8)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (CONT.)				
JOINT CONTRACTURE	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
JOINT STIFFNESS	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)	
JOINT SWELLING	2 (1.5)	5 (3.8)	7 (2.7)	
MUSCLE FATIGUE	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
MUSCLE SPASMS	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
MUSCULAR WEAKNESS	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
MUSCULOSKELETAL PAIN	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	4 (3.1)	4 (3.1)	8 (3.1)	
MYALGIA	2 (1.5)	6 (4.6)	8 (3.1)	
MYOSITIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
NECK PAIN	3 (2.3)	5 (3.8)	8 (3.1)	
OSTEOARTHRITIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
OSTEONECROSIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
OSTEOPENIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
OSTEOPOROSIS	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
PAIN IN EXTREMITY	3 (2.3)	10 (7.6)	13 (5.0)	0.084
PERIARTHRITIS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
PLANTAR FASCIITIS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
PSORIATIC ARTHROPATHY	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
RHEUMATOID ARTHRITIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
ROTATOR CUFF SYNDROME	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SJOGREN'S SYNDROME	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
TENDONITIS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	37 (28.5)	54 (41.2)	91 (34.9)	0.038

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)				
ACROCHORDON	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
COLON ADENOMA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
LUNG ADENOCARCINOMA STAGE IV	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SEBORRHOEIC KERATOSIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SKIN PAPILLOMA	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (1.5)	6 (4.6)	8 (3.1)	
NERVOUS SYSTEM DISORDERS				
BALANCE DISORDER	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
CARPAL TUNNEL SYNDROME	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
CERVICAL RADICULOPATHY	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
CONVULSION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
DIZZINESS	5 (3.8)	2 (1.5)	7 (2.7)	
DYSARTHRIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
HEADACHE	17 (13.1)	17 (13.0)	34 (13.0)	
HEMIPLEGIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
HYPERAESTHESIA	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
HYPOAESTHESIA	3 (2.3)	0	3 (1.1)	
LETHARGY	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
MEMORY IMPAIRMENT	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
MENINGISM	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
MIGRAINE	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)	
MIGRAINE WITH AURA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
NEURALGIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
PARAESTHESIA	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (1.9)	
RADICULITIS CERVICAL	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
RESTLESS LEGS SYNDROME	1 (0.8)	0	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
NERVOUS SYSTEM DISORDERS (CONT.)				
SCIATICA	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
SINUS HEADACHE	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
SOMNOLENCE	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
STATUS MIGRAINOSUS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SYNCOPE	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
TREMOR	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
VIITH NERVE PARALYSIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
VISUAL FIELD DEFECT	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	23 (17.7)	31 (23.7)	54 (20.7)	
PSYCHIATRIC DISORDERS				
AGGRESSION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
ANXIETY	2 (1.5)	5 (3.8)	7 (2.7)	
ANXIETY DISORDER	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
DEPRESSED MOOD	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
DEPRESSION	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)	
EMOTIONAL DISTRESS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INITIAL INSOMNIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
INSOMNIA	3 (2.3)	9 (6.9)	12 (4.6)	
MOOD SWINGS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
NERVOUSNESS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
PANIC ATTACK	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
SLEEP DISORDER	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
STRESS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	11 (8.5)	19 (14.5)	30 (11.5)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
RENAL AND URINARY DISORDERS				
CALCULUS URETERIC	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
MICTURITION URGENCY	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
NEPHROLITHIASIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
POLYURIA	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)	
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS				
AMENORRHOEA	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
BREAST MASS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
DYSMENORRHOEA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
ERECTILE DYSFUNCTION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
GENITAL LESION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
MENORRHAGIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
MENSTRUAL DISORDER	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
MENSTRUATION DELAYED	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
MENSTRUATION IRREGULAR	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
OVARIAN CYST	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
POLYCYSTIC OVARIES	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
TESTICULAR SWELLING	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
VAGINAL HAEMORRHAGE	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7 (5.4)	5 (3.8)	12 (4.6)	
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS				
ASTHMA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
COUGH	6 (4.6)	11 (8.4)	17 (6.5)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS (CONT.)				
DYSPHONIA	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
DYSPNOEA	3 (2.3)	4 (3.1)	7 (2.7)	
DYSPNOEA EXERTIONAL	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
EPISTAXIS	0	4 (3.1)	4 (1.5)	
HYPERVENTILATION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INCREASED VISCOSITY OF BRONCHIAL SECRETION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
NASAL CONGESTION	1 (0.8)	5 (3.8)	6 (2.3)	
NASAL CYST	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
NASAL DRYNESS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
NASAL INFLAMMATION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
NASAL ULCER	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
OROPHARYNGEAL PAIN	3 (2.3)	5 (3.8)	8 (3.1)	
PHARYNGEAL ERYTHEMA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
PLEURISY	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
PRODUCTIVE COUGH	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
PULMONARY SARCOIDOSIS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
RALES	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
RESPIRATORY TRACT CONGESTION	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
RHINORRHOEA	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
SLEEP APNOEA SYNDROME	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SNEEZING	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
TONSILLAR INFLAMMATION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
WHEEZING	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	17 (13.1)	30 (22.9)	47 (18.0)	0.053

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)		ADALIMUMAB (N=131) n (%)		TOTAL (N=261) n (%)		P-VALUE@
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS							
ACNE	3	(2.3)	0		3	(1.1)	
ACTINIC KERATOSIS	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
ALOPECIA	5	(3.8)	5	(3.8)	10	(3.8)	
BLISTER	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
CUTANEOUS SARCOIDOSIS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
DERMATITIS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
DERMATITIS ALLERGIC	1	(0.8)	3	(2.3)	4	(1.5)	
DERMATITIS CONTACT	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
DRUG ERUPTION	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
DRY SKIN	3	(2.3)	1	(0.8)	4	(1.5)	
ECZEMA	2	(1.5)	4	(3.1)	6	(2.3)	
ERYTHEMA	2	(1.5)	5	(3.8)	7	(2.7)	
ERYTHEMA NODOSUM	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
GRANULOMA ANNULARE	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
HAEMORRHAGE SUBCUTANEOUS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
HIDRADENITIS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
HYPERHIDROSIS	0		2	(1.5)	2	(0.8)	
HYPERKERATOSIS	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
KERATOSIS PILARIS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
LIVEDO RETICULARIS	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
NIGHT SWEATS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
PALMOPLANTAR KERATODERMA	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
PHOTODERMATOSIS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
PHOTOSENSITIVITY REACTION	2	(1.5)	0		2	(0.8)	
PITYRIASIS ROSEA	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
PRURITUS	2	(1.5)	5	(3.8)	7	(2.7)	
PRURITUS ALLERGIC	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
PSORIASIS	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
PURPURA	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
RASH	5	(3.8)	5	(3.8)	10	(3.8)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (CONT.)				
RASH ERYTHEMATOUS	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
RASH MACULAR	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
RASH PRURITIC	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (1.5)	
SCAB	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SEBORRHOEIC DERMATITIS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
SKIN DISCOLOURATION	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
SKIN EXFOLIATION	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
SKIN IRRITATION	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
SKIN LESION	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
SKIN STRIAE	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SKIN TIGHTNESS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SKIN ULCER	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SPIDER NAEVUS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
URTICARIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
VITILIGO	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	39 (30.0)	36 (27.5)	75 (28.7)	
SOCIAL CIRCUMSTANCES				
ALCOHOL USE	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__1.3.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
VASCULAR DISORDERS				
AORTIC DISSECTION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
AORTIC STENOSIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
BEHCET'S SYNDROME	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
BLOOD PRESSURE INADEQUATELY CONTROLLED	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
DEEP VEIN THROMBOSIS	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
FLUSHING	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
HAEMATOMA	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
HOT FLUSH	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
HYPERTENSION	5 (3.8)	7 (5.3)	12 (4.6)	
HYPERTENSIVE CRISIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
NEOVASCULARISATION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
POST THROMBOTIC SYNDROME	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
VENOUS INSUFFICIENCY	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	14 (10.8)	14 (10.7)	28 (10.7)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
ANY ADVERSE EVENT	52 (45.6)	64 (55.7)	116 (50.7)	
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS				
EOSINOPHILIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
LYMPHADENOPATHY	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
NEUTROPENIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	3 (2.6)	3 (1.3)	
CARDIAC DISORDERS				
ANGINA PECTORIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PALPITATIONS	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
TACHYCARDIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
EAR AND LABYRINTH DISORDERS				
TINNITUS	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
VERTIGO	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
ENDOCRINE DISORDERS				
ADDISON'S DISEASE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)		ADALIMUMAB (N=115) n (%)		TOTAL (N=229) n (%)		P-VALUE@
EYE DISORDERS							
COLOUR BLINDNESS ACQUIRED	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
CYSTOID MACULAR OEDEMA	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.9)	
IRIDOCYCLITIS	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
KERATITIS	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
MACULAR OEDEMA	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
PHOTOPHOBIA	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
RETINAL VASCULAR DISORDER	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
UVEITIS	3	(2.6)	2	(1.7)	5	(2.2)	
VISION BLURRED	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
VISUAL IMPAIRMENT	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(6.1)	5	(4.3)	12	(5.2)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS							
ABDOMINAL PAIN	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
ABDOMINAL PAIN UPPER	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
DIARRHOEA	2	(1.8)	0		2	(0.9)	
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
GINGIVAL PAIN	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
NAUSEA	3	(2.6)	2	(1.7)	5	(2.2)	
VOMITING	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(5.3)	4	(3.5)	10	(4.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS				
ADVERSE DRUG REACTION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
CHEST DISCOMFORT	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
FACE OEDEMA	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
FATIGUE	5 (4.4)	3 (2.6)	8 (3.5)	
INJECTION SITE BRUISING	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
INJECTION SITE ERYTHEMA	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
INJECTION SITE INDURATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INJECTION SITE INFLAMMATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INJECTION SITE IRRITATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
INJECTION SITE PAIN	9 (7.9)	8 (7.0)	17 (7.4)	
INJECTION SITE RASH	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (2.2)	
INJECTION SITE REACTION	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
INJECTION SITE SWELLING	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
LOCAL SWELLING	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
LOCALISED OEDEMA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
MALAISE	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
OEDEMA PERIPHERAL	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
PAIN	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PYREXIA	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	20 (17.5)	25 (21.7)	45 (19.7)	
HEPATOBILIARY DISORDERS				
HEPATIC STEATOSIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
INFECTIONS AND INFESTATIONS				
BACTERIURIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
BRONCHITIS	3 (2.6)	0	3 (1.3)	
CHORIORETINITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
FOLLICULITIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
GASTROENTERITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HERPES ZOSTER	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
INFLUENZA	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (1.7)	
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
NAIL BED INFECTION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
NASOPHARYNGITIS	6 (5.3)	6 (5.2)	12 (5.2)	
OPHTHALMIC HERPES SIMPLEX	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PHARYNGITIS	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
PNEUMONIA LEGIONELLA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PYELONEPHRITIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
RASH PUSTULAR	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SINUSITIS	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
TINEA VERSICOLOUR	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
TONSILLITIS	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
TOOTH ABSCESS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (2.2)	
URINARY TRACT INFECTION	4 (3.5)	4 (3.5)	8 (3.5)	
VIRAL INFECTION	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	18 (15.8)	23 (20.0)	41 (17.9)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS				
CONTUSION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
INVESTIGATIONS				
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	6 (5.2)	6 (2.6)	0.029
ANTINUCLEAR ANTIBODY INCREASED	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	5 (4.3)	5 (2.2)	0.060
BLOOD CREATININE INCREASED	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
BLOOD GLUCOSE INCREASED	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
BLOOD PRESSURE INCREASED	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX TEST POSITIVE	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (2.6)	10 (8.7)	13 (5.7)	0.083
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS				
DECREASED APPETITE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
DYSLIPIDAEMIA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
INCREASED APPETITE	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (1.8)	2 (1.7)	4 (1.7)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)		ADALIMUMAB (N=115) n (%)		TOTAL (N=229) n (%)		P-VALUE@
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS							
ARTHRALGIA	1	(0.9)	3	(2.6)	4	(1.7)	
ARTHRITIS	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
BACK PAIN	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
JOINT SWELLING	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
MUSCLE FATIGUE	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
MUSCLE SPASMS	0		2	(1.7)	2	(0.9)	
MUSCULAR WEAKNESS	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.9)	
MYALGIA	2	(1.8)	1	(0.9)	3	(1.3)	
NECK PAIN	2	(1.8)	0		2	(0.9)	
PAIN IN EXTREMITY	1	(0.9)	4	(3.5)	5	(2.2)	
PSORIATIC ARTHROPATHY	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(5.3)	15	(13.0)	21	(9.2)	0.065
NERVOUS SYSTEM DISORDERS							
DIZZINESS	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.9)	
HEADACHE	6	(5.3)	4	(3.5)	10	(4.4)	
HEMIPLEGIA	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
HYPERAESTHESIA	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
HYPOAESTHESIA	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
LETHARGY	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
MEMORY IMPAIRMENT	1	(0.9)	0		1	(0.4)	
PARAESTHESIA	1	(0.9)	3	(2.6)	4	(1.7)	
SOMNOLENCE	0		1	(0.9)	1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(6.1)	11	(9.6)	18	(7.9)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
PSYCHIATRIC DISORDERS				
AGGRESSION	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
DEPRESSED MOOD	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
DEPRESSION	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
INSOMNIA	0	3 (2.6)	3 (1.3)	
MOOD SWINGS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (1.8)	5 (4.3)	7 (3.1)	
RENAL AND URINARY DISORDERS				
MICTURITION URGENCY	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS				
AMENORRHOEA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
POLYCYSTIC OVARIES	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
VAGINAL HAEMORRHAGE	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS				
COUGH	2 (1.8)	2 (1.7)	4 (1.7)	
DYSPHONIA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
DYSPNOEA	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
DYSPNOEA EXERTIONAL	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HYPERVENTILATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
NASAL CONGESTION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
OROPHARYNGEAL PAIN	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PRODUCTIVE COUGH	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
TONSILLAR INFLAMMATION	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4 (3.5)	7 (6.1)	11 (4.8)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.M

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS EXCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=114) n (%)	ADALIMUMAB (N=115) n (%)	TOTAL (N=229) n (%)	P-VALUE@
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS				
ALOPECIA	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
BLISTER	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
DERMATITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
DERMATITIS ALLERGIC	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.7)	
DRY SKIN	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
ECZEMA	0	3 (2.6)	3 (1.3)	
ERYTHEMA	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
HIDRADENITIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
HYPERHIDROSIS	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
PRURITUS	0	2 (1.7)	2 (0.9)	
PURPURA	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
RASH	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	
RASH ERYTHEMATOUS	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	
RASH MACULAR	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
RASH PRURITIC	0	1 (0.9)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	8 (7.0)	14 (12.2)	22 (9.6)	
VASCULAR DISORDERS				
FLUSHING	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
HAEMATOMA	2 (1.8)	0	2 (0.9)	
HOT FLUSH	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
HYPERTENSION	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
HYPERTENSIVE CRISIS	1 (0.9)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (4.4)	2 (1.7)	7 (3.1)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.J

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
COUNTRY=JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=16) n (%)	ADALIMUMAB (N=16) n (%)	TOTAL (N=32) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	0	3 (18.8)	3 (9.4)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS			
INJECTION SITE RASH	0	1 (6.3)	1 (3.1)
PYREXIA	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	2 (12.5)	2 (6.3)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)			
LUNG ADENOCARCINOMA STAGE IV	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS			
DRUG ERUPTION	0	1 (6.3)	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (6.3)	1 (3.1)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__2.5.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
ANY ADVERSE EVENT	52 (40.0)	67 (51.1)	119 (45.6)	0.082
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS				
EOSINOPHILIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
LYMPHADENOPATHY	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
NEUTROPENIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	3 (2.3)	3 (1.1)	
CARDIAC DISORDERS				
ANGINA PECTORIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
PALPITATIONS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
TACHYCARDIA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
EAR AND LABYRINTH DISORDERS				
TINNITUS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
VERTIGO	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
ENDOCRINE DISORDERS				
ADDISON'S DISEASE	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)		ADALIMUMAB (N=131) n (%)		TOTAL (N=261) n (%)		P-VALUE@
EYE DISORDERS							
COLOUR BLINDNESS ACQUIRED	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
CYSTOID MACULAR OEDEMA	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
IRIDOCYCLITIS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
KERATITIS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
MACULAR OEDEMA	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
PHOTOPHOBIA	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
RETINAL VASCULAR DISORDER	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
UVEITIS	3	(2.3)	2	(1.5)	5	(1.9)	
VISION BLURRED	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
VISUAL IMPAIRMENT	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(5.4)	5	(3.8)	12	(4.6)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS							
ABDOMINAL PAIN	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
ABDOMINAL PAIN UPPER	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
DIARRHOEA	2	(1.5)	0		2	(0.8)	
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
GINGIVAL PAIN	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
NAUSEA	3	(2.3)	2	(1.5)	5	(1.9)	
VOMITING	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(4.6)	4	(3.1)	10	(3.8)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS				
ADVERSE DRUG REACTION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
CHEST DISCOMFORT	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
FACE OEDEMA	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
FATIGUE	5 (3.8)	3 (2.3)	8 (3.1)	
INJECTION SITE BRUISING	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
INJECTION SITE ERYTHEMA	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
INJECTION SITE INDURATION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INJECTION SITE INFLAMMATION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INJECTION SITE IRRITATION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
INJECTION SITE PAIN	9 (6.9)	8 (6.1)	17 (6.5)	
INJECTION SITE RASH	1 (0.8)	5 (3.8)	6 (2.3)	
INJECTION SITE REACTION	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
INJECTION SITE SWELLING	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
LOCAL SWELLING	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
LOCALISED OEDEMA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
MALAISE	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
OEDEMA PERIPHERAL	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
PAIN	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
PYREXIA	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	20 (15.4)	27 (20.6)	47 (18.0)	
HEPATOBILIARY DISORDERS				
HEPATIC STEATOSIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
INFECTIONS AND INFESTATIONS				
BACTERIURIA	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
BRONCHITIS	3 (2.3)	0	3 (1.1)	
CHORIORETINITIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
FOLLICULITIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
GASTROENTERITIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
HERPES ZOSTER	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
INFLUENZA	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (1.5)	
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
NAIL BED INFECTION	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
NASOPHARYNGITIS	6 (4.6)	6 (4.6)	12 (4.6)	
OPHTHALMIC HERPES SIMPLEX	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
PHARYNGITIS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
PNEUMONIA LEGIONELLA	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
PYELONEPHRITIS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
RASH PUSTULAR	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
SINUSITIS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
TINEA VERSICOLOUR	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
TONSILLITIS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
TOOTH ABSCESS	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (1.9)	
URINARY TRACT INFECTION	4 (3.1)	4 (3.1)	8 (3.1)	
VIRAL INFECTION	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	18 (13.8)	23 (17.6)	41 (15.7)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)		ADALIMUMAB (N=131) n (%)		TOTAL (N=261) n (%)		P-VALUE@
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS							
CONTUSION	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
INVESTIGATIONS							
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0		6	(4.6)	6	(2.3)	0.029
ANTINUCLEAR ANTIBODY INCREASED	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0		5	(3.8)	5	(1.9)	0.060
BLOOD CREATININE INCREASED	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
BLOOD GLUCOSE INCREASED	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
BLOOD PRESSURE INCREASED	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX TEST POSITIVE	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(2.3)	10	(7.6)	13	(5.0)	0.084
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS							
DECREASED APPETITE	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
DYSLIPIDAEMIA	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
INCREASED APPETITE	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(1.5)	2	(1.5)	4	(1.5)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)	ADALIMUMAB (N=131) n (%)	TOTAL (N=261) n (%)	P-VALUE@
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS				
ARTHRALGIA	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)	
ARTHRITIS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
BACK PAIN	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
JOINT SWELLING	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
MUSCLE FATIGUE	1 (0.8)	0	1 (0.4)	
MUSCLE SPASMS	0	2 (1.5)	2 (0.8)	
MUSCULAR WEAKNESS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
MYALGIA	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	
NECK PAIN	2 (1.5)	0	2 (0.8)	
PAIN IN EXTREMITY	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (1.9)	
PSORIATIC ARTHROPATHY	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6 (4.6)	15 (11.5)	21 (8.0)	0.067
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)				
LUNG ADENOCARCINOMA STAGE IV	0	1 (0.8)	1 (0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (0.8)	1 (0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3_2.5.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)		ADALIMUMAB (N=131) n (%)		TOTAL (N=261) n (%)		P-VALUE@
NERVOUS SYSTEM DISORDERS							
DIZZINESS	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
HEADACHE	6	(4.6)	4	(3.1)	10	(3.8)	
HEMIPLEGIA	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
HYPERAESTHESIA	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
HYPOAESTHESIA	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
LETHARGY	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
MEMORY IMPAIRMENT	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
PARAESTHESIA	1	(0.8)	3	(2.3)	4	(1.5)	
SOMNOLENCE	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(5.4)	11	(8.4)	18	(6.9)	
PSYCHIATRIC DISORDERS							
AGGRESSION	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
DEPRESSED MOOD	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
DEPRESSION	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
INSOMNIA	0		3	(2.3)	3	(1.1)	
MOOD SWINGS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(1.5)	5	(3.8)	7	(2.7)	
RENAL AND URINARY DISORDERS							
MICTURITION URGENCY	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.8)	0		1	(0.4)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)		ADALIMUMAB (N=131) n (%)		TOTAL (N=261) n (%)		P-VALUE@
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS							
AMENORRHOEA	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
POLYCYSTIC OVARIES	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
VAGINAL HAEMORRHAGE	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS							
COUGH	2	(1.5)	2	(1.5)	4	(1.5)	
DYSPHONIA	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
DYSPNOEA	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
DYSPNOEA EXERTIONAL	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
HYPERVENTILATION	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
NASAL CONGESTION	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
OROPHARYNGEAL PAIN	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
PRODUCTIVE COUGH	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
TONSILLAR INFLAMMATION	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(3.1)	7	(5.3)	11	(4.2)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ 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 14.3__2.5.1.I

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RATED AT LEAST POSSIBLY RELATED TO ADALIMUMAB/PLACEBO BY THE INVESTIGATOR BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
ALL SUBJECTS INCLUDING JAPAN
(SAFETY ANALYSIS SET)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=130) n (%)		ADALIMUMAB (N=131) n (%)		TOTAL (N=261) n (%)		P-VALUE@
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS							
ALOPECIA	2	(1.5)	1	(0.8)	3	(1.1)	
BLISTER	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
DERMATITIS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
DERMATITIS ALLERGIC	1	(0.8)	3	(2.3)	4	(1.5)	
DRUG ERUPTION	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
DRY SKIN	2	(1.5)	0		2	(0.8)	
ECZEMA	0		3	(2.3)	3	(1.1)	
ERYTHEMA	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(1.1)	
HIDRADENITIS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
HYPERHIDROSIS	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
PRURITUS	0		2	(1.5)	2	(0.8)	
PURPURA	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
RASH	2	(1.5)	1	(0.8)	3	(1.1)	
RASH ERYTHEMATOUS	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(1.1)	
RASH MACULAR	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
RASH PRURITIC	0		1	(0.8)	1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	8	(6.2)	15	(11.5)	23	(8.8)	
VASCULAR DISORDERS							
FLUSHING	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
HAEMATOMA	2	(1.5)	0		2	(0.8)	
HOT FLUSH	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
HYPERTENSION	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	
HYPERTENSIVE CRISIS	1	(0.8)	0		1	(0.4)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5	(3.8)	2	(1.5)	7	(2.7)	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN PLACEBO AND ACTIVE USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

重篤な有害事象の個別症例の詳細

Subject 2020155 (53643)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
STATUS MIGRAINOSUS	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
53643	2020155	ADALIMUMAB	41	FEMALE	WHITE

Medical / Surgical History *	Onset Date
PNEUMONIA	NOT REPORTED
SURGERY: APPENDECTOMY	19[redacted]
OTHER: HEADACHES	19[redacted]
OTHER: MENINGITIS	[redacted]20[redacted]
OTHER: BEHCET'S DISEASE	20[redacted]
OTHER: FATIGUE	20[redacted]
OTHER: INSOMNIA	20[redacted]
OTHER: POLYARTHRALGIA	20[redacted]
OTHER: NERVOSITAS (DUE TO CORTICOSTEROIDS?)	[redacted]20[redacted]
OTHER: CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
OTHER: DECREASED SENSIBILITY IN FINGERS AND TOES	[redacted]20[redacted]
OTHER: TREMOR HANDS	[redacted]20[redacted]
OTHER: MENORRHAGIA	[redacted]20[redacted]
OTHER: NOSEBLEED	[redacted]20[redacted]
OTHER: ANOREXIA NERVOSA	[redacted]20[redacted]
OTHER: NAUSEA (DUE TO METHOTREXAAT?)	[redacted]20[redacted]
OTHER: PALPITATIONS	[redacted]20[redacted]
OTHER: HYPERPLASIA OF ORAL MUCOSA (DUE TO CYCLOSPORINE?)	[redacted]20[redacted]
OTHER: ELEVATED UREA (9.6MMOL/L)	[redacted]20[redacted]
OTHER: ELEVATED WBC	[redacted]20[redacted]
OTHER: HYPERCHOLESTEROLAEMIA	[redacted]20[redacted]

Uveitis Disease History

Type / Diagnosis of Uveitis	Diagnosis Date	Duration [Months]	Location
PANUVEITIS - BEHCET'S	[redacted]20[redacted]	31.7	BOTH EYES

Tobacco Use*	Alcohol Use
NEVER USED	NON-DRINKER

Study Drug (Blinded Adalimumab or Placebo and Prednisone Burst and Taper) and Initial Topical Corticosteroid Taper

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ADALIMUMAB	(1)	SC	EOW	[redacted]20 / 1	[redacted]20 / 414	414
PREDNISONE	12.5 MG	ORAL		[redacted]20 / 2	[redacted]20 / 15	14
PREDNISONE	10 MG	ORAL		[redacted]20 / 16	[redacted]20 / 21	6
PREDNISONE	7.5 MG	ORAL		[redacted]20 / 22	[redacted]20 / 28	7
PREDNISONE	5 MG	ORAL		[redacted]20 / 29	[redacted]20 / 35	7
PREDNISONE	4 MG	ORAL		[redacted]20 / 36	[redacted]20 / 42	7
PREDNISONE	4 MG	ORAL		[redacted]20 / 43	[redacted]20 / 49	7
PREDNISONE	3 MG	ORAL		[redacted]20 / 50	[redacted]20 / 56	7
PREDNISONE	3 MG	ORAL		[redacted]20 / 57	[redacted]20 / 63	7
PREDNISONE	3 MG	ORAL		[redacted]20 / 64	[redacted]20 / 70	7
PREDNISONE	2 MG	ORAL		[redacted]20 / 71	[redacted]20 / 77	7
PREDNISONE	2 MG	ORAL		[redacted]20 / 78	[redacted]20 / 84	7
PREDNISONE	1 MG	ORAL		[redacted]20 / 85	[redacted]20 / 113	29

Prior Medication and Concomitant Medication until Onset of the Narrative Adverse Event

Medication Name (WHO Drug)	Indication	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PREDNISOLONE	UVEITIS	64 MG $	QD	Y: 20[redacted]	-230
PARACETAMOL	POLY ARTHRALGIA & HEADACHES	1GR	PRN	Y: 20[redacted]	23
CICLOSPORIN	UVEITIS	100 MG $	BID	Y: 20[redacted]	Y: 20[redacted]
METHOTREXATE	UVEITIS	12,5 MG $	OTHER: WEEKLY	Y: 20[redacted]	Y: 20[redacted]
METHOTREXATE	UVEITIS	17,5 MG $	OTHER: WEEKLY	Y: 20[redacted]	-317
BROMAZEPAM	INSOMNIA	6MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CICLOSPORIN	UVEITIS	150 MG $	BID	-323	-29
PREDNISOLONE	UVEITIS	12MG	QD	-259	1
PROPRANOLOL	HEADACHES	40MG	QD	-259	45
AZATHIOPRINE	UVEITIS	50 MG $	BID	-108	-29
CICLOSPORIN	UVEITIS	100MG	BID	-28	ONGOING

PARACETAMOL	WORSENING HEADACHE	1GR	BID	24	31
PARACETAMOL	POLY ARTHRALGIA & HEADACHE	1GRAM	QD	32	ONGOING
AZELAIC ACID	PUSTULES FACE	1APPLICATION	PRN	78	113
FOSFOMYCIN	URINARY TRACT INFECTION	3GRAM	OTHER: SINGLE DOSE	296	296

Event #1: Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug*

Event Description	STATUS MIGRAINOSUS
Preferred term	STATUS MIGRAINOSUS
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 403
Age at AE Onset	42
AE Stopped Rx Day	491 (ONGOING)
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Adalimumab or Placebo by Investigator	PROBABLY NOT RELATED
Relation to Prednisone by Investigator	NOT RELATED
Relation to Adalimumab or Placebo by AbbVie	PROBABLY NOT RELATED
Other Cause of Event	HOSPITALIZATION ONLY FOR LUMBAL PUNCTURE
Discontinued Adalimumab or Placebo Due to the Event	YES
Discontinued Prednisone Due to the Event	
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.
$ Prior drugs from Uveitis medication history reporting the highest dose during the course.
(1) 80 MG at week 0, 40 MG at week 1, 40 MG EOW from week 3 onwards.

本症例は，ベーチェット病による両眼性の汎ぶどう膜炎（発症：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を有する 41 歳白人女性であり，重篤な有害事象として片頭痛発作重積が認められた。関連する病歴は，ベーチェット病，不眠症，頭痛，疲労，ステロイドによるストレス及び動悸，有害事象として報告された頭痛の悪化（転帰：回復）及び口腔病変，生殖器病変，疲労の悪化（転帰：未回復）であった。

事象1の臨床経過：

42 歳時（投与 403 日目）に，高度の頭痛，嘔吐及び発熱のため救急科を受診した。投与 405 日目の頭部 CT 検査では，異常は認められなかった。腰椎穿刺が予定され，投与 433 日目（投与終了後 22 日目）に入院した。脳脊髄液検査は陰性であった。臨床検査，頭部 MRI 検査及び神経学的評価を実施したが，正常所見であった。処置として，ソル・メドロール及び Litican を投与した。被験者は，投与 436 日目（投与終了後 25 日目）に退院した。本事象により，治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は投与 414 日目であった。本事象は，投与 492 日目（投与終了後 77 日目）の時点で継続中と判断された。追加情報は得られていない。

片頭痛発作重積は，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。治験依頼者では，治験薬との因果関係「多分関連なし」と判断し，試験参加前から存在した頭痛，疲労及び多発性関節痛の既往が原因の可能性が高いと報告した。

また，片頭痛発作重積は，治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「関連なし」と判断された。治験依頼者では，プレドニゾンとの因果関係「多分関連なし」と判断し，試験参加前から存在した頭痛，疲労及び多発性関節痛の既往が原因の可能性が高いと報告した。

Subject 2020259 (39603)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
AORTIC DISSECTION	X	X	X	
CARDIAC TAMPONADE	X	X	X	

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
39603	2020259	ADALIMUMAB	62	MALE	WHITE

Medical / Surgical History *	Onset Date
OTHER: INTRA ABDOMINAL HEMORRHAGE (POST-TRAUMATIC)	19
SURGERY: APPENDECTOMY	19
SURGERY: LAPAROTOMY	19
OTHER: RECURRENT PEPTIC ULCERS.	19
OTHER: CHRONIC BACK PAIN	19
OTHER: DOUBLE FRACTURED PELVIS.	19
OTHER: FLEBITIS	19
OTHER: OESOPHAGITIS	19
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	19
OTHER: HIATES HERNIA	19
ANGINA: ANGINA PECTORIS	19
SURGERY: CORONAGRAPHY	19
OTHER: DISLOCATION PLACED STENT DISTAL ABDOMINAL AORTA	20
SURGERY: ILIAC ARTERY STENTING LEFT AND RIGHT	20
SURGERY: PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL ANGIOPLASTY	20
OTHER: DAMAGE TO INTEROSSEOUS ARTERY AND ARTERIA DIGITALIS.	20
OTHER: DYSPNEA	20
OTHER: INFRARENAL AORTA ANEURYSM.	20
OTHER: BILATERAL VESICULAR BREATHING	20
OTHER: STENOSIS ARTERY PALMAR AND DIGITAL	20
SURGERY: THORACIC SYMPATECTOMY (RIGHT)	20
OTHER: ARTERITIS ARTERIES	20
OTHER: RECURRENT CLAUDICATIO	20
OTHER: ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM.	20
SURGERY: PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL ANGIOPLASTY	20
OTHER: DYSPEPSIA + WEIGHT LOOS	20
OTHER: FATIQUE	20
OTHER: STRESS	20
SURGERY: GASTRODUODENAL ENDOSCOPY	20
OTHER: INTERMITTENT WHEEZING	20
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: COPD GOLD II	20
OTHER: CENTRILOBULAR AND PANLOBULAIR EMFYSEMA	20

OTHER: INCREASED ACE LEVEL
OTHER: INCREASED CRP LEVEL
HYPERTENSION

[redacted]20
[redacted]20
[redacted]20

Uveitis Disease History

Type / Diagnosis of Uveitis	Diagnosis Date	Duration [Months]	Location
POSTERIOR - MULTIFOCAL CHOROIDITIS AND PANUVEITIS	[redacted]20	6.4	BOTH EYES

Tobacco Use*	Alcohol Use
USER OF CIGARETTES (48 YEARS, .75 PACKS/DAY)	NON-DRINKER

Study Drug (Blinded Adalimumab or Placebo and Prednisone Burst and Taper) and Initial Topical Corticosteroid Taper

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ADALIMUMAB	(1)	SC	EOW	[redacted]20 / 1	[redacted]20 / 36	36
PREDNISONE	20 MG	ORAL		[redacted]20 / 1	[redacted]20 / 14	14
PREDNISONE	15 MG	ORAL		[redacted]20 / 15	[redacted]20 / 21	7
PREDNISONE	12.5 MG	ORAL		[redacted]20 / 22	[redacted]20 / 28	7
PREDNISONE	10 MG	ORAL		[redacted]20 / 29	[redacted]20 / 35	7
PREDNISONE	7.5 MG	ORAL		[redacted]20 / 36	[redacted]20 / 42	7
PREDNISONE	5 MG	ORAL		[redacted]20 / 43	[redacted]20 / 49	7

Prior Medication and Concomitant Medication until Onset of the Narrative Adverse Event

Medication Name (WHO Drug)	Indication	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
RANITIDINE	PROFYLAXIS ULCUS PEPTICUM / HYPERACIDITY.	150MG	QD	Y: 19[redacted]	54
DUOVENT	COPD	1DOSE	PRN	Y: 20[redacted]	14
INDACATEROL	COPD	300MCG	QD	Y: 20[redacted]	54
METHYLPREDNISOLONE	UVEITIS	32 MG $	QD	-181	-76
ACETYLSALICYLIC ACID	CARDIOVASCULAR PREVENTION	80MG	QD	-93	54
BISOPROLOL	HYPERTENSION	10MG	QD	-93	54
METHYLPREDNISOLONE	UVEITIS	32 MG $	QD	-48	-29
ERDOSTEINE	COPD	1CAPS	QD	-34	54
METHYLPREDNISOLONE	UVEITIS	16MG	QD	-28	-1
BUDESONIDE W/FORMOTEROL	COPD	1DOSE	PRN	15	54
VARENICLINE	TOBACCO ADDICTION, QUIT SMOKING.	1MG	OTHER: ACCORDING TO TAPER SCHEDULE	25	46

Event #1: Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, AE Leading to Discontinuation of Prednisone, Death*

Event Description	ACUTE AORTADISSECTION WITH CARDIAC TAMPONADE
Preferred term	AORTIC DISSECTION ; CARDIAC TAMPONADE
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 28
Age at AE Onset	62
AE Stopped Rx Day	54 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	27 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Adalimumab or Placebo by Investigator	NOT RELATED
Relation to Prednisone by Investigator	NOT RELATED
Relation to Adalimumab or Placebo by AbbVie	PROBABLY NOT RELATED
Other Cause of Event	ANEURYSMA AORTAE ABDOMINALIS; CARDIAC
Discontinued Adalimumab or Placebo Due to the Event	YES
Discontinued Prednisone Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, DEATH OF SUBJECT

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

```
$ Prior drugs from Uveitis medication history reporting the highest dose
during the course.
(1) 80 MG at week 0, 40 MG at week 1, 40 MG EOW from week 3 onwards.
```

本症例は，両眼に後部ぶどう膜炎及び多発性脈絡膜炎を主体とする汎ぶどう膜炎（発症：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を有する 62 歳白人男性であり，重篤な有害事象として投与 28 日目に心タンポナーデを伴う急性大動脈解離が認められた。関連する病歴は，腹部大動脈瘤，経皮的血管形成（2 回），狭心症，腸骨動脈ステント留置術，掌側指動脈狭窄，再発性跛行，骨間動脈損傷及び慢性閉塞性肺疾患であり，危険因子はタバコ使用者（48 年間，0.75 箱/日）であった。

事象 1 の臨床経過：

62 歳時（投与 28 日目）に規定外の来院の際，感染を示唆する全身症状を訴え，内科医を受診した。身体的所見は，心音低下，両肺の呼吸音低下，蒼白，疲労感，頻呼吸，女性化乳房及び下肢の静脈不全であった。徴候・症状として悪心，食欲減退，疲労，発汗過多，平衡障害及び呼吸窮迫が認められたため入院した。胸部 X 線検査で，背部脊椎症，肺疾患及び緻密化障害が認められた。腎臓超音波検査所見は正常で，水腎症は認められなかった。心電図検査で，ペースメーカーによるデマンド型ペーシング，前壁梗塞を伴う変行伝導が確認された。胸部 CT 検査所見は，中心肺動脈の造影不十分，リンパ節肥大なし，右肺葉にミリ単位の小結節あり，中隔肥厚なし，肺サルコイドーシスなし，気腫性の肺の変化があり，わずかな両側乳房女性化ありであった。本事象により，アダリムマブ / プラセボの投与を中止した（最終投与日：投与 36 日目）。被験者は，投与 54 日目（投与終了後 18 日目）に死亡した。剖検の結果，中枢側大動脈（大動脈弁遠位部）の大動脈解離による心膜血腫が判明した。

心タンポナーデを伴う急性大動脈解離は，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「関連なし」と判断された。治験依頼者では，アダリムマブ / プラセボとの因果関係「多分関連なし」と判断し，腹部大動脈瘤等，多数の動脈症の既往が原因である可能性が高いと報告した。

また，心タンポナーデを伴う急性大動脈解離は，治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「関連なし」と判断された。治験依頼者では，プレドニゾンとの因果関係「多分関連なし」と判断し，腹部大動脈瘤等，多数の動脈症の既往が原因である可能性が高いと報告した。

Subject 2020268 (39603)

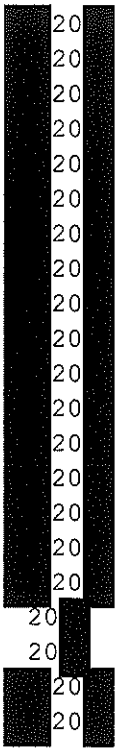
Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
FIBULA FRACTURE	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
39603	2020268	ADALIMUMAB	39	MALE	WHITE

Medical / Surgical History *	Onset Date
OTHER: NASAL FRACTURE	19
OTHER: HYPOTENSION	19
OTHER: TESTICULAR PAIN	19
OSTEOARTHRITIS: PEROREAL NERVE INJURY	19
OTHER: CHRONIC PROSTATITIS	20
OTHER: CONDYLOMATA ACUMINATA MEATUS: LASER	20
OTHER: LASER CONDYLOMATA (RECIDIVE)	20
OTHER: LASER CONDYLOMATA (RECIDIVE)	20
OTHER: ALDARA INSTILLATION (10X)	20
OTHER: LASER CONDYLOMATA (RECIDIVE)	20
OTHER: LASER CONDYLOMATA (RECIDIVE)	20
OTHER: LASER CONDYLOMATA AND CYTOSCOPY	20
OTHER: AREAS OF PAPILLAURE HYPERPLASIA	20
OTHER: PAPILLARY ATROPHY OF THE TONQUE	20
OTHER: URETHRITIS	20
OTHER: URETHRITIS	20
OTHER: URETHRA DILATATION	20
OTHER: TINEA PEDIS WITH DYSHIDROTIC REACTION	20
OTHER: GINGIVOSTOMATITIS WHEREFORE INTRAVENOUS ACIVLOCIR	20
OTHER: LIPODERMATOSCLEROSIS AFTER PANNICULUTIS	20
OTHER: RECURRENT ORAL APHTOSIS	20
OTHER: FATIQUE	20
OTHER: EPITHELIUMA CUNICULATUM PUBIS	20
OTHER: ERYTHEMA NODUSUM	20
IMMUNE DEFICIENCY DISEASE: MORBUS BEHCET	20
OTHER: JOINT PAIN WRISTS AND NECK	20
OTHER: SCROTAL INJURY'S	20
MIGRAINE HEADACHE: SPORADIC HEADACHE	20
OTHER: DYSPNEE D'EFFORT	20
OTHER: LUMBAGO	20
OTHER: LEFT FLANK PAIN	20
OTHER: LEUKOCYTURIA	20
OTHER: LYMPHOCYTOSIS	20

OTHER: PYROSIS
OTHER: ELEVATED CREATININEKINASE
OTHER: RASH ON FOREHEAD, CHIN, SHOULDERS AND CHEST
OTHER: SPORADIC HEMATOMA
KIDNEY DISORDER: ACUTE KIDNEY INSUFFICIENCY
OTHER: ARTHRALGIA
OTHER: BRONCHITIS
OTHER: JOINT PAIN (WHOLE BODY)
OTHER: REFLUX
KIDNEY DISORDER: CHRONIC KIDNEY INSUFFICIENCY
OTHER: BRONCHITIS
OTHER: HEMATOMA UPPER EYELID OS
OTHER: SUBCONJUNCTIVAL BLEEDING OS
OTHER: THORACIC PAIN
OTHER: COUGH (MILD)
OTHER: INFLUENZA
OTHER: KNEE PAIN AFTER FALL
OTHER: PROMINENT THYROID CARTILAGE
OTHER: TINGLING FINGERS
OTHER: RED RASH IN GENITAL REGION
OTHER: INCREASED NEUTROPHILS



Uveitis Disease History

Type / Diagnosis of Uveitis	Diagnosis Date	Duration [Months]	Location
INTERMEDIATE, POSTERIOR - BEHCET'S	[redacted]20[redacted]	16.3	BOTH EYES

Tobacco Use*	Alcohol Use
USER OF CIGARETTES (15 YEARS, .12 PACKS/DAY)	NON-DRINKER

Study Drug (Blinded Adalimumab or Placebo and Prednisone Burst and Taper) and Initial Topical Corticosteroid Taper

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ADALIMUMAB	(1)	SC	EOW	[redacted]20 / 1	[redacted]20 / 358	358
PREDNISONE	10 MG	ORAL		[redacted]20 / 1	[redacted]20 / 14	14
PREDNISONE	7.5 MG	ORAL		[redacted]20 / 15	[redacted]20 / 21	7
PREDNISONE	5 MG	ORAL		[redacted]20 / 22	[redacted]20 / 35	14
PREDNISONE	4 MG	ORAL		[redacted]20 / 36	[redacted]20 / 49	14
PREDNISONE	3 MG	ORAL		[redacted]20 / 50	[redacted]20 / 63	14
PREDNISONE	2 MG	ORAL		[redacted]20 / 64	[redacted]20 / 77	14
PREDNISONE	1 MG	ORAL		[redacted]20 / 78	[redacted]20 / 84	7
PREDNISONE	1 MG	ORAL		[redacted]20 / 85	[redacted]20 / 91	7

Prior Medication and Concomitant Medication until Onset of the Narrative Adverse Event

Medication Name (WHO Drug)	Indication	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
COLCHICINE	MORBUC BEHCET	0.5MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	UVEITIS	24 MG $	QD	Y: 20[redacted]	-80
CICLOSPORIN	UVEITIS	200 MG $	BID	Y: 20[redacted]	Y: 20[redacted]
LEKOVIT CA	PROFYLAXIS CALCIUM AND VITD3 DEFICIENCY	1TABLET	QD	Y: 20[redacted]	202
CICLOSPORIN	UVEITIS	150 MG $	BID	Y: 20[redacted]	-45
PREDNISOLONE	UVEITIS	1 DROP $	QID	-108	-72
METHYLPREDNISOLONE	UVEITIS	8MG	QD	-79	-1

Event #1: Serious Adverse Event*	
Event Description	LEFT WEBER C FIBULA FRACTURE
Preferred term	FIBULA FRACTURE
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 68
Age at AE Onset	39
AE Stopped Rx Day	77
Duration of AE	10 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Adalimumab or Placebo by Investigator	NOT RELATED
Relation to Prednisone by Investigator	NOT RELATED
Relation to Adalimumab or Placebo by AbbVie	NOT RELATED
Other Cause of Event	TRAUMA
Discontinued Adalimumab or Placebo Due to the Event	
Discontinued Prednisone Due to the Event	
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.
$ Prior drugs from Uveitis medication history reporting the highest dose during the course.
(1) 80 MG at week 0, 40 MG at week 1, 40 MG EOW from week 3 onwards.

本症例は，ベーチェット病による両眼性の中間部及び後部ぶどう膜炎（発症：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を有する 39 歳白人男性であり，重篤な有害事象として腓骨骨折が認められた。関連する病歴は，ベーチェット病，変形性関節症，関節痛であり，喫煙者（15 年間，0.12 箱/日）であった。

事象 1 の臨床経過：

39 歳時（投与 68 日目）に，転倒により左足関節部を骨折し，1 週間ギプス固定した。入院後，投与 77 日目にプレート骨接合術を施行した。術後検査の結果，骨接合材の位置に問題はなく，内果と距骨の間に軽度の離開が認められた。処置として，paracetamol，エノキサパリン，トラマドール及びアルプラゾラムを投与した。被験者は投与 80 日目に退院した。本事象により，アダリムマブ / プラセボの投与を一時中断し（最終投与日：投与 64 日目），投与 92 日目に再開した。本事象は，投与 77 日目に消失したと判断された。

腓骨骨折は，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「関連なし」と判断された。治験依頼者では，アダリムマブ / プラセボとの因果関係「関連なし」と判断し，外傷による可能性が高いと報告した。

また，腓骨骨折は，治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「関連なし」と判断された。治験依頼者では，プレドニゾンとの因果関係「関連なし」と判断し，外傷による可能性が高いと報告した。

Subject 2080752 (46486)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
BRONCHITIS	X	X		
PLEURISY	X			
PNEUMONIA LEGIONELLA	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
46486	2080752	ADALIMUMAB	73	MALE	WHITE

Medical / Surgical History *	Onset Date
SURGERY: TONSILLECTOMY	19[redacted]
SURGERY: APPENDICECTOMIA	19[redacted]
SURGERY: PARTIAL INTESTINECTOMY DUE TO PERITONITIS	19[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	19[redacted]
OTHER: PSORIASIS	19[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
OTHER: PNEUMONIA DUE TO LEGIONELLA	20[redacted]
OTHER: PSORIATIC ARTHRITIS	20[redacted]
SURGERY: CATARACT SURGERY IN THE LEFT EYE	[redacted]20[redacted]
OTHER: MONOCLONAL GAMMOPATHY	[redacted]20[redacted]
SURGERY: CATARACT SURGERY IN THE RIGHT EYE	[redacted]20[redacted]

Uveitis Disease History

Type / Diagnosis of Uveitis	Diagnosis Date	Duration [Months]	Location
POSTERIOR - OTHER: PSORIATIC UVEITIS	[redacted]20[redacted]	46.4	BOTH EYES

Tobacco Use*	Alcohol Use
NEVER USED	NON-DRINKER

Study Drug (Blinded Adalimumab or Placebo and Prednisone Burst and Taper) and Initial Topical Corticosteroid Taper

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ADALIMUMAB	(1)	SC	EOW	[redacted]20 / 1	[redacted]20 / 50	50
PREDNISONE	10 MG	ORAL		[redacted]20 / 1	[redacted]20 / 14	14
PREDNISONE	7.5 MG	ORAL		[redacted]20 / 15	[redacted]20 / 21	7
PREDNISONE	5 MG	ORAL		[redacted]20 / 22	[redacted]20 / 35	14
PREDNISONE	4 MG	ORAL		[redacted]20 / 36	[redacted]20 / 49	14
PREDNISONE	3 MG	ORAL		[redacted]20 / 50	[redacted]20 / 63	14

Prior Medication and Concomitant Medication until Onset of the Narrative Adverse Event

Medication Name (WHO Drug)	Indication	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ATENOLOL	HYPERTENSION	100MG	QD	Y: 19[redacted]	79
AMLODIPINE	HYPERTENSION	20MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	OSTEOPOROSIS	30DROPS	OTHER: 1/WEEK	Y: 19[redacted]	ONGOING
DAIVOBET	PSORIASIS	0.5MG/G	OTHER: 2/WEEK	Y: 19[redacted]	ONGOING
HYZAAR	DIURETIC	125MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
RISEDRONIC ACID	OSTEOPOROSIS	35MG	OTHER: 1/WEEK	Y: 19[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	GASTRO ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	15MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DEXAMETHASONE	UVEITIS	1 DROPS $	OTHER: 6/DAY	Y: 20[redacted]	Y: 20[redacted]
CICLOSPORIN	UVEITIS	250 MG $	QD	Y: 20[redacted]	Y: 20[redacted]
PREDNISONE	UVEITIS	75 MG $	QD	Y: 20[redacted]	Y: 20[redacted]
PREDNISONE	UVEITIS	6.25 MG $	QD	Y: 20[redacted]	-226
PREDNISONE	UVEITIS	10MG	QD	-36	-1
PARACETAMOL	FEVER	1000MG	QD	59	62
ACETYLSALICYLIC ACID	FEVER	500MG	BID	62	64
AMBROXOL	BRONCHITIS	15MG	TID	64	69
CEFTRIAXONE	BRONCHITIS	4.5MG	QD	64	69
DUOCID	PLEURITIS	9G	OTHER: 3 DOSES EVERY 8 HOURS	69	79

LEVOFLOXACIN	PLEURITIS	500MG	QD	69	79

Event #1: Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, AE Leading to Discontinuation of Prednisone*

Event Description	BRONCHITIS
Preferred term	BRONCHITIS
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 64 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	74
AE Stopped Rx Day	120 (ONGOING)
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Adalimumab or Placebo by Investigator	PROBABLY NOT RELATED
Relation to Prednisone by Investigator	NOT RELATED
Relation to Adalimumab or Placebo by AbbVie	POSSIBLY RELATED
Other Cause of Event	BACTERIAL INFECTION.
Discontinued Adalimumab or Placebo Due to the Event	YES
Discontinued Prednisone Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

Event #2: Serious Adverse Event*

Event Description	PLEURITIS
Preferred term	PLEURISY
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 69 (19 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	74
AE Stopped Rx Day	80 (30 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	12 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Adalimumab or Placebo by Investigator	PROBABLY NOT RELATED
Relation to Prednisone by Investigator	NOT RELATED
Relation to Adalimumab or Placebo by AbbVie	POSSIBLY RELATED
Other Cause of Event	
Discontinued Adalimumab or Placebo Due to the Event	
Discontinued Prednisone Due to the Event	
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

Event #3: Serious Adverse Event*

Event Description	LEGIONELLA PNEUMONIAE
Preferred term	PNEUMONIA LEGIONELLA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 73 (23 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	74
AE Stopped Rx Day	87 (ONGOING)
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Adalimumab or Placebo by Investigator	PROBABLY RELATED
Relation to Prednisone by Investigator	NOT RELATED
Relation to Adalimumab or Placebo by AbbVie	POSSIBLY RELATED
Other Cause of Event	
Discontinued Adalimumab or Placebo Due to the Event	
Discontinued Prednisone Due to the Event	
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.
$ Prior drugs from Uveitis medication history reporting the highest dose

during the course.
(1) 80 MG at week 0, 40 MG at week 1, 40 MG EOW from week 3 onwards.

本症例は，両眼性の乾癬性後部ぶどう膜炎（発症：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を有する 73 歳白人男性であり，重篤な有害事象として気管支炎，胸膜炎及びレジオネラ菌性肺炎が認められた。関連する病歴は，レジオネラ菌性肺炎（20[redacted]年），糖尿病，単クローン性免疫グロブリン血症，並びに有害事象として報告された発熱及びヘモグロビン減少であった。

事象 1，2 及び 3 の臨床経過：

74 歳時（投与 64 日目［投与終了後 14 日目］）から 38.2°C の発熱及び貧血が持続し，気管支炎の徴候・症状も認められた。投与 69 日目（投与終了後 19 日目）に，発熱及び呼吸困難のため入院した。心電図検査を実施したが，異常は認められなかった。胸部 X 線の結果，肺下葉に炎症性浸潤による実質陰影を認めた。投与 69 日目（投与終了後 19 日目）に，胸膜炎と診断された。投与 72 日目及び 77 日目の胸部 X 線所見に変化はなかった。投与 73 日目（投与終了後 23 日目）の胸部 CT 検査で，右下葉の肺炎が確認された。表に示した関連する臨床検査値のとおり，レジオネラ IgG 抗体は陽性であったのに対し，抗レジオネラ IgM 抗体は陰性であった。処置として，酸素，アスピリン，paracetamol，ムコソルバン，セフトリアキソン，静注用アンピシリン・スルバクタム及び静注用レボフロキサシンを投与した。被験者は，投与 80 日目（投与終了後 30 日目）に退院した。気管支炎により，アダリムマブ / プラセボの投与を中止した。アダリムマブ / プラセボの最終投与日は投与 50 日目であった。気管支炎は，投与 120 日目（投与終了後 70 日目）の時点で継続中と判断された。胸膜炎は，投与 80 日目（投与終了後 30 日目）に消失したと判断された。レジオネラ菌性肺炎は，投与 87 日目（投与終了後 37 日目）の時点で継続中と判断された。

気管支炎は，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「多分関連なし」と判断された。治験依頼者では，アダリムマブ / プラセボとの因果関係「多分関連あり」と判断し，プレドニゾンも一因となった可能性があると報告した。

また，気管支炎は，治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「関連なし」と判断された。治験依頼者では，プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」と判断し，アダリムマブ / プラセボも一因となった可能性があると報告した。

胸膜炎は，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「多分関連なし」と判断された。治験依頼者では，アダリムマブ / プラセボとの因果関係「多分関連あり」と判断し，プレドニゾンも一因となった可能性があると報告した。

また，胸膜炎は，治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「関連なし」と判断された。治験依頼者では，プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」と判断し，アダリムマブ / プラセボも一因となった可能性があると報告した。

レジオネラ菌性肺炎は，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「関連あり」と判断された。治験依頼者では，アダリムマブ / プラセボとの因果関係「多分関連あり」と判断し，プレドニゾンも一因となった可能性があると報告した。

また，レジオネラ菌性肺炎は，治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「関連なし」と判断された。治験依頼者では，プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」と判断し，アダリムマブ / プラセボも一因となった可能性があると報告した。

Relative Laboratory Results

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: (13.2 – 17.0) *(13.0 – 16.5 g/dL)	Hematocrit Reference Range: (40.0% – 54.0%) *(42.0% – 52.0%)	Protein C Reactive Reference Range: *(0 – 0.80 mg/dL)	ESR Reference Range: *(0 – 20.0 mm/h)	Antibody Legionella IGG Reference Range: *(Negative/Positive) *(> 70.0 = Positive)	Antibody Legionella IGM Reference Range: *(Negative/Positive)
Treatment Day 1	12.6	40.2	N/A	N/A	N/A	N/A
Treatment Day 59	11.5	38.6	N/A	N/A	N/A	N/A
Treatment Day 69	*10.3	*32.1	*11.96	-	-	-
Treatment Day 71	-	-	*2.28	-	-	-
Treatment Day 73	-	-	-	-	*148.0 *Positive	*Negative
Treatment Day 74	-	-	-	*120.0	-	-
Treatment Day 87	11.7	37.2	N/A	N/A	N/A	N/A

* Hospital Values.

Subject 2120157 (39613)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
EPISTAXIS	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
39613	2120157	ADALIMUMAB	70	FEMALE	WHITE

Medical / Surgical History *	Onset Date
OTHER: AV NODE TACHYCARDIA	19[redacted]
OTHER: BRAIN ANEURISM CLIPPED NEURO SURGERY	20[redacted]
DEPRESSION: TAKING MEDICATION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
OTHER: CONSTIPATION	20[redacted]
OTHER: NOSEBLEED	20[redacted]

Uveitis Disease History

Type / Diagnosis of Uveitis	Diagnosis Date	Duration [Months]	Location
POSTERIOR - BIRDSHOT CHOROIDOPATHY	[redacted]20[redacted]	31.9	BOTH EYES

Tobacco Use*	Alcohol Use
EX-USER OF CIGARETTES (43 YEARS, 1 PACKS/DAY)	DRINKER LIGHT

Study Drug (Blinded Adalimumab or Placebo and Prednisone Burst and Taper) and Initial Topical Corticosteroid Taper

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ADALIMUMAB	(1)	SC	EOW	[redacted]20 / 1	[redacted]20 / 554	554
PREDNISONE	10 MG	ORAL		[redacted]20 / 1	[redacted]20 / 14	14
PREDNISONE	7.5 MG	ORAL		[redacted]20 / 15	[redacted]20 / 21	7
PREDNISONE	5 MG	ORAL		[redacted]20 / 22	[redacted]20 / 28	7
PREDNISONE	5 MG	ORAL		[redacted]20 / 29	[redacted]20 / 35	7
PREDNISONE	4 MG	ORAL		[redacted]20 / 36	[redacted]20 / 49	14

PREDNISONE	3 MG	ORAL	[redacted]20[redacted] / 50	[redacted]20[redacted] / 63	14
PREDNISONE	2 MG	ORAL	[redacted]20[redacted] / 64	[redacted]20[redacted] / 77	14
PREDNISONE	1 MG	ORAL	[redacted]20[redacted] / 78	[redacted]20[redacted] / 117	40

Prior Medication and Concomitant Medication until Onset of the Narrative Adverse Event

Medication Name (WHO Drug)	Indication	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
VERAPAMIL	PROPHYLAXIS IN RELATION TO MEDICAL HISTORY OF AV NODE TACHYCARDIA	240MCG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	UVEITIS	60MG $	QD	Y: 20[redacted]	-224
MYCOPHENOLIC ACID	UVEITIS	1GRAM	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TACROLIMUS	UVEITIS	3G $	BID	-229	-88
PREDNISOLONE	UVEITIS	10MG	QD	-223	-1
CLOTRIMAZOLE	ATHLETES FOOT	1APPLICATION	PRN	66	223
OPTIVE	DRY ITCHY EYES	1DROP	QID	82	126
INDAPAMIDE	HIGH BLOOD PRESSURE	2.5MG	QD	82	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	OSTEOPOROSIS	500MG	BID	107	ONGOING
CLOTRIMAZOLE	THRUSH	500MG	OTHER: STAT DOSE	160	223
CLOTRIMAZOLE	THRUSH	2APPLICATIONS	PRN	160	223
PLANTAGO OVATA	CONSTIPATION	3.5G	PRN	168	ONGOING
ALENDRONIC ACID	OSTEOPOROSIS	70MG	OTHER: ONCE WEEKLY	204	ONGOING
IMIPRAMINE	ANTIDEPRESSANT	25MG	OTHER: 2-3 TIMES A DAY	204	ONGOING
SIMVASTATIN	PROPHALAXSIS IN RELATYIOJN TO MED HISTORY OF AV NODE TACHYCARDIA	20MG	OTHER: ONCE NIGHTLY	204	ONGOING
OMEPRAZOLE	GASTRO PROTECTION	20MG	QD	212	271

Event #1: Serious Adverse Event*	
Event Description	EPISTAXIS
Preferred term	EPISTAXIS
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 228
Age at AE Onset	71
AE Stopped Rx Day	231
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Adalimumab or Placebo by Investigator	PROBABLY NOT RELATED
Relation to Prednisone by Investigator	PROBABLY NOT RELATED
Relation to Adalimumab or Placebo by AbbVie	PROBABLY NOT RELATED
Other Cause of Event	IDIOPATHIC
Discontinued Adalimumab or Placebo Due to the Event	
Discontinued Prednisone Due to the Event	
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.
$ Prior drugs from Uveitis medication history reporting the highest dose during the course.
(1) 80 MG at week 0, 40 MG at week 1, 40 MG EOW from week 3 onwards.

本症例は，散弾状脈絡膜症を主体とする両眼性の後部ぶどう膜炎（発症：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を有する 70 歳白人ヒスパニック系女性であり，重篤な有害事象として鼻出血が認められた。被験者は，元タバコ使用者（43 年間，1 箱/日）であった。

事象 1 の臨床経過：

71 歳時（投与 228 日目）に，鼻出血が止まらないため入院した。鼻出血は突然発症し，外傷によるものではなかった。4 年前にも同様の症状が認められ，病院での加療前に消失した。Rapid Rhino（圧迫止血用タンポン）を挿入し，出血を十分に管理する間，引き続き入院した。被験者は退院し，本事象は投与 231 日目に消失したと判断された。本事象によるアダリムマブ / プラセボの投与一時中断はなかった。

鼻出血は，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「多分関連なし」と判断された。治験依頼者では，アダリムマブ / プラセボとの因果関係「多分関連なし」と判断し，本事象は特発性の鼻出血であると報告した。

また，鼻出血は，治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「多分関連なし」と判断された。治験依頼者では，プレドニゾンとの因果関係「多分関連なし」と判断し，本事象は特発性の鼻出血であると報告した。

Subject 2120250 (43780)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
NEUTROPENIA	X	X		
PNEUMONIA	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
43780	2120250	ADALIMUMAB	55	FEMALE	WHITE

Medical / Surgical History *	Onset Date
OTHER: STERILISATION	[redacted]19
OTHER: HAEMORROIDS	19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: LEFT CYSTOID MACULAR OEDEMA	[redacted]20

Uveitis Disease History

Type / Diagnosis of Uveitis	Diagnosis Date	Duration [Months]	Location
POSTERIOR - BIRDSHOT CHOROIDOPATHY	[redacted]20[redacted]	21	BOTH EYES

Tobacco Use*	Alcohol Use
EX-USER OF CIGARETTES (25 YEARS, 1 PACKS/DAY)	DRINKER LIGHT

Study Drug (Blinded Adalimumab or Placebo and Prednisone Burst and Taper) and Initial Topical Corticosteroid Taper

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ADALIMUMAB	(1)	SC	EOW	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 246	246
PREDNISONE	10 MG	ORAL		[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 14	14
PREDNISONE	7.5 MG	ORAL		[redacted]20[redacted] / 15	[redacted]20[redacted] / 21	7
PREDNISONE	5 MG	ORAL		[redacted]20[redacted] / 22	[redacted]20[redacted] / 28	7

Prior Medication and Concomitant Medication until Onset of the Narrative Adverse Event

Medication Name (WHO Drug)	Indication	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PREDNISOLONE	UVEITIS	40MG $	QD	Y: 20[redacted]	-106
MYCOPHENOLIC ACID	UVEITIS	1.5G $	BID	Y: 20[redacted]	-95
ALENDRONIC ACID	PROPHYLASIS OF OSTEOPOROSIS	70MG	OTHER: ONCE WEEKLY	-219	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	PROPHYLASIS OF OSTEOPOROSIS	1TABLET	OTHER: OD	-219	ONGOING
MYCOPHENOLIC ACID	UVEITIS	1G	BID	-122	260
PREDNISOLONE	UVEITIS	10MG	QD	-105	-1
AMOXICILLIN	SKIN SPOT RIGHT FOREHEAD	500MG	TID	231	237
SODIUM CHLORIDE	PROPHYLASIS OF COMPLICATIONS OF PNEUMONIA	0.9ML	OTHER: 0.9 % IN 1000	243	244
AMOXICILLIN	PNEUMONIA	1G	TID	243	245
CLARITHROMYCIN	PNEUMONIA	500MG	BID	243	245
DALTEPARIN	PROPHYLASIS OF COMPLICATIONS OF BEDREST DUE TO PNEUMONIA	5000UNITS	OTHER: OD	243	245
PARACETAMOL	PROPHYLAXIS PAIN	1G	PRN	243	246
CYCLIZINE	PROPHYLASIS OF NAUSEA AND VOMITING DUE TO PNEUMONIA	50MG	BID	244	246
AMOXICILLIN	PROPHYLAXIS FOLLOWING PNEUMONIA	500MG	TID	246	253
CLARITHROMYCIN	PROPHYLAXIS FOLLOWING PNEUMONIA	500MG	BID	246	253

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	PNEUMONIA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 212
Age at AE Onset	55
AE Stopped Rx Day	246
Duration of AE	35 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Adalimumab or Placebo by Investigator	NOT RELATED
Relation to Prednisone by Investigator	NOT RELATED
Relation to Adalimumab or Placebo by AbbVie	POSSIBLY RELATED
Other Cause of Event	INFECTION
Discontinued Adalimumab or Placebo Due to the Event	
Discontinued Prednisone Due to the Event	
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

Event #2: Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug*

Event Description	NEUTROPENIA
Preferred term	NEUTROPENIA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 252 (6 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	56
AE Stopped Rx Day	261 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	10 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Adalimumab or Placebo by Investigator	PROBABLY RELATED
Relation to Prednisone by Investigator	NOT RELATED
Relation to Adalimumab or Placebo by AbbVie	PROBABLY RELATED
Other Cause of Event	
Discontinued Adalimumab or Placebo Due to the Event	YES
Discontinued Prednisone Due to the Event	
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.
$ Prior drugs from Uveitis medication history reporting the highest dose during the course.
(1) 80 MG at week 0, 40 MG at week 1, 40 MG EOW from week 3 onwards.

本症例は，散弾状脈絡膜症を主体とする両眼性の後部ぶどう膜炎（発症：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）を有する 55 歳白人女性であり，重篤な有害事象として肺炎及び好中球減少症が認められた。危険因子は，元喫煙者（25 年間，1 箱/日）であった。

事象 1 の臨床経過：

55 歳時（投与 212 日目）に，咳嗽及び疲労の症状があり入院した。胸部 X 線検査で，右肺に斑状の炎症所見を認めた。処置として，アモキシシリン，ダルテパリン，paracetamol，輸液及びシクリジンを投与した。被験者は退院し，本事象は投与 246 日目に消失したと判断された。本事象によるアダリムマブ / プラセボの投与一時中断はなかった。追加情報は得られていない。

肺炎は，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「関連なし」と判断された。治験依頼者では，アダリムマブ / プラセボとの因果関係「多分関連あり」と判断し，免疫抑制剤による全身療法の併用及び長年にわたる過度の喫煙も一因となった可能性があると報告した。

また，肺炎は，治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「関連なし」と判断された。治験依頼者では，プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」と判断し，全身性の免疫抑制剤の併用及び長年にわたる過度の喫煙も一因となった可能性があると報告した。

事象 2 の臨床経過：

56 歳時（投与 252 日目［投与終了後 6 日目］）に好中球減少症が認められ，最終来院時の好中球（多核球）数は 1.36×10^9/L であった。投与 252 日目の好中球数は 1.4（基準範囲：1.5–7.0×10^9/L）であった。本事象は，投与 261 日目（投与終了後 15 日目）に消失したと判断された。本事象により，アダリムマブ / プラセボの投与を中止した。アダリムマブ / プラセボの最終投与日は投与 246 日目であった。本事象の追加情報は得られていない。

好中球減少症は，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「関連あり」と判断された。治験依頼者では，アダリムマブ / プラセボとの因果関係「関連あり」と判断した。

また，好中球減少症は，治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「関連なし」と判断された。治験依頼者では，プレドニゾンとの因果関係「関連なし」と判断し，アダリムマブ / プラセボによる可能性が高いと報告した。

Subject 2201050 (38927)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
BLINDNESS TRANSIENT	X			
DYSARTHRIA	X			
DYSPHAGIA	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
38927	2201050	ADALIMUMAB	48	MALE	WHITE

Medical / Surgical History *	Onset Date
OTHER: HERNIATED DISCS IN NECK	19[redacted]
OTHER: VAGUE PARESTHESIAS POST CERVICAL PAIN BLOCK;SHORT DURATION	19[redacted]
OTHER: PSORIASIS, SCALP	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: SUBJECT HAS HIGH CHOLESTEROL	[redacted]19[redacted]
OTHER: LICHEN PLANUS	20[redacted]
OTHER: ANXIETY - INTERMITTENT	[redacted]20
OTHER: INSOMNIA	[redacted]20
EYE DISEASE/DISORDER: OCULAR HYPERTENSION	[redacted]20
HYPERTENSION	[redacted]20

Uveitis Disease History

Type / Diagnosis of Uveitis	Diagnosis Date	Duration [Months]	Location
POSTERIOR - IDIOPATHIC	[redacted]20[redacted]	18.9	BOTH EYES

Tobacco Use*	Alcohol Use
NEVER USED	DRINKER LIGHT

Study Drug (Blinded Adalimumab or Placebo and Prednisone Burst and Taper) and Initial Topical Corticosteroid Taper

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ADALIMUMAB	(1)	SC	EOW	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 554	554
PREDNISONE	10 MG	ORAL		[redacted]20[redacted] / 2	[redacted]20[redacted] / 15	14
PREDNISONE	7.5 MG	ORAL		[redacted]20[redacted] / 16	[redacted]20[redacted] / 29	14
PREDNISONE	5 MG	ORAL		[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7

PREDNISONE	4 MG	ORAL	/ 30 [redacted]20 / 37	/ 36 [redacted]20 / 50	14
PREDNISONE	3 MG	ORAL	[redacted]20 / 51	[redacted]20 / 64	14
PREDNISONE	2 MG	ORAL	[redacted]20 / 65	[redacted]20 / 78	14
PREDNISONE	1 MG	ORAL	[redacted]20 / 79	[redacted]20 / 92	14

Prior Medication and Concomitant Medication until Onset of the Narrative Adverse Event

Medication Name (WHO Drug)	Indication	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ATORVASTATIN	HIGH CHOLERSTEROL	20MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
CLONAZEPAM	INTERMITTENT ANXIETY	0.5MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	PROPHYLAXIS FOR METHOTREXATE MEDICATION INDUCED FOLATE DEFICIENCY	0.8MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CICLOSPORIN	UVEITIS	200MG	QD	Y: 20[redacted]	-28
PREDNISONE	UVEITIS	40 MG $	QD	Y: 20[redacted]	-348
METHOTREXATE	UVEITIS	20 MG $	OTHER: USED ONLY ONCE PER WEEK	Y: 20[redacted]	-348
PREDNISONE	UVEITIS	40 MG $	QD	-354	-201
METHOTREXATE	UVEITIS	25MG	OTHER: EVERY WEEK	-347	141
BRIMONIDINE	OCULAR HYPERTENSION	1GTT	BID	-253	43
DIFLUPREDNATE	UVEITIS	1 DROP $	QD	-193	-110
METHYLPREDNISOLONE	UVEITIS	1000 MG $	QD	-190	-188
CICLOSPORIN	UVEITIS	300 MG $	QD	-166	-75
BROMFENAC	UVEITIS	1GTT	BID	-161	43
PREDNISONE	UVEITIS	10MG	QD	-100	15
QUETIAPINE	INSOMNIA	100MG	OTHER: QHS	-100	470
LISINOPRIL	HYPERTENSION	10MG	QD	-100	ONGOING
HYDROCORTISONE	THROMBOSED INTERNAL HEMMORHOID	11/2 INCH RIBBON	BID	57	64
LIDOCAINE	ANAL	11/2 INCH	PRN	57	64

	ITCHING;INCREASED HEMMORHOID DISCOMFORT	RIBBON			
BUPROPION	MILD DEPRESSION	150MG	QD	72	422
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	CERVICAL PAIN	1INJECTION	OTHER: ONE TIME USE	110	110
VICODIN	HERNIATED DISC REPAIR IN NECK	10MG	PRN	110	144
CYCLOBENZAPRINE	HERNIATED DISC REPAIR IN NECK	10MG	PRN	110	163
METHOTREXATE	UVEITIS	20MG	OTHER: EVERY WEEK	146	166
METHOTREXATE	UVEITIS	15MG	OTHER: ONCE A WEEK	176	233
ACETYLSALICYLIC ACID	CLOT PROPHYLAXIS	81MG	QD	234	234
BUPIVACAINE	CHRONIC CERVICAL PAIN	4ML	QD	234	234
METHYLPREDNISOLONE	CHRONIC CERVICAL PAIN	26MG	QD	234	234

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	TRANSIENT VISION LOSS, DYSPHAGIA, DYSARTHRIA
Preferred term	BLINDNESS TRANSIENT ; DYSARTHRIA ; DYSPHAGIA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 234
Age at AE Onset	49
AE Stopped Rx Day	234
Duration of AE	.5 HR
Severity	SEVERE
Relation to Adalimumab or Placebo by Investigator	NOT RELATED
Relation to Prednisone by Investigator	NOT RELATED
Relation to Adalimumab or Placebo by AbbVie	PROBABLY NOT RELATED
Other Cause of Event	THE CAUSE IS UNKNOWN. ALL WORKUP NORMAL, HOWEVER ASPIRIN QDAY RXD AS TIA COULD NOT BE RULED OUT
Discontinued Adalimumab or Placebo Due to the Event	
Discontinued Prednisone Due to the Event	
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.
$ Prior drugs from Uveitis medication history reporting the highest dose during the course.
(1) 80 MG at week 0, 40 MG at week 1, 40 MG EOW from week 3 onwards.

本症例は，両眼性の特発性後部ぶどう膜炎（発症：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）を有する 48 歳白人男性であり，重篤な有害事象として一過性失明，構語障害及び嚥下障害が認められた。関連する病歴は，頸椎椎間板ヘルニア，頸部痛抑制後の短期間の不確かな錯感覚，高脂血症，高血圧及び間欠的な不安であり，関連する有害事象として血圧上昇を併発していた。

事象 1 の臨床経過：

49 歳時（投与 234 日目）に，外来で Marcaine 0.5%及びデポ・メドロールによる頸部神経ブロックを受けたところ，処置後 30 分間，視力喪失，嚥下障害及び発話困難の症状が認められた。症状は消失し，救命救急科を受診するまで無症状であった。頭部 CT 検査の結果，異常は認められず，特記すべき臨床検査値はなく，2 次元心エコー像は年齢相応で，両心室収縮機能は正常であり，問題となる弁膜症は認められず，問題となる心嚢液貯留もなかった。処置として，アスピリンを投与した。本事象は，投与 234 日目に消失したと判断された。被験者は，投与 235 日目に退院した。本事象によるアダリムマブ / プラセボの投与一時中断はなかった。

一過性失明，構語障害及び嚥下障害は，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「関連なし」と判断された。治験依頼者では，アダリムマブ / プラセボとの因果関係「多分関連なし」と判断し，その理由として，術後の神経ブロックと本事象の発現が時期的に重なること，及び解剖学的に神経ブロックと関連する症状がみられたことを挙げた。全身性高血圧による関与も，完全には否定できない。

また，一過性失明，構語障害及び嚥下障害は，治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「関連なし」と判断された。治験依頼者では，プレドニゾンとの因果関係「関連なし」と判断し，その理由として，本事象の発現時期からプレドニゾンとの因果関係は否定されると報告した。

Subject 2400950 (40586)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
DRUG ERUPTION		X		
LUNG ADENOCARCINOMA STAGE IV	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
40586	2400950	ADALIMUMAB	42	FEMALE	ASIAN

Medical / Surgical History *	Onset Date
ANEMIA: IRON-DEFICIENCY ANEMIA	19[redacted]
OTHER: HEADACHE	[redacted]20[redacted]
OTHER: MOON FACE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: SECONDARY GLAUCOMA	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY	[redacted]20[redacted]
OTHER: LIPID METABOLISM DISORDER	[redacted]20[redacted]

Uveitis Disease History

Type / Diagnosis of Uveitis	Diagnosis Date	Duration [Months]	Location
PANUVEITIS - VOGT KOYANAGI HARADA	[redacted]20[redacted]	8.3	BOTH EYES

Tobacco Use*	Alcohol Use
EX-USER OF CIGARETTES (6 YEARS, 2 PACKS/DAY)	DRINKER LIGHT

Study Drug (Blinded Adalimumab or Placebo and Prednisone Burst and Taper) and Initial Topical Corticosteroid Taper

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ADALIMUMAB	(1)	SC	EOW	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 260	260
CORTICOSTEROID	1 DROPS/DAY	TOPICAL		[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 7	7
PREDNISONE	20 MG	ORAL		[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 14	14
PREDNISONE	15 MG	ORAL		[redacted]20[redacted] / 15	[redacted]20[redacted] / 21	7
PREDNISONE	12.5 MG	ORAL		[redacted]20[redacted] / 22	[redacted]20[redacted] / 28	7
PREDNISONE	10 MG	ORAL		[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	7

PREDNISONE	7.5 MG	ORAL	/ 29 [redacted]20 / 36	/ 35 [redacted]20 / 42	7
PREDNISONE	5 MG	ORAL	[redacted]20 / 43	[redacted]20 / 56	14
PREDNISONE	4 MG	ORAL	[redacted]20 / 57	[redacted]20 / 70	14
PREDNISONE	3 MG	ORAL	[redacted]20 / 71	[redacted]20 / 84	14
PREDNISONE	2 MG	ORAL	[redacted]20 / 85	[redacted]20 / 98	14
PREDNISONE	1 MG	ORAL	[redacted]20 / 99	[redacted]20 / 112	14

Prior Medication and Concomitant Medication until Onset of the Narrative Adverse Event

Medication Name (WHO Drug)	Indication	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BETAMETHASONE	UVEITIS	4 DROP $	QID	-269	-166
METHYLPREDNISOLONE	UVEITIS	1000MG $	QD	-251	-235
BETAMETHASONE	UVEITIS	12MG $	QD	-248	-223
PREDNISOLONE	UVEITIS	40MG $	BID	-222	-81
RABEPRAZOLE	PROPHYLAXIS OF GASTRITIS	10MG	QD	-222	57
FLUOROMETHOLONE	UVEITIS	1 DROP $	TID	-188	-166
BETAMETHASONE	UVEITIS	1DROP	QD	-165	-1
BETAMETHASONE	UVEITIS	1DROP	QD	-165	-1
RISEDRONIC ACID	PROPHYLAXIS OF FRACTURE	17.5MG	OTHER: ONCE PER WEEK	-165	144
CARTEOLOL	SECONDARY GLAUCOMA	1DROP	QD	-165	218
CARTEOLOL	SECONDARY GLAUCOMA	1DROP	QD	-165	218
TRIAMCINOLONE	UVEITIS	80MG $	QD	-109	-109
PREDNISOLONE	UVEITIS	20MG	QD	-39	-1
TAFLUPROST	SECONDARY GLAUCOMA	1DROP	QD	-39	165
TAFLUPROST	SECONDARY GLAUCOMA	1DROP	QD	-39	165
MYDRIN P	FOR EXAMINATION	TOPICAL APPLICATION	PRN	-14	ONGOING
MYDRIN P	FOR EXAMINATION	TOPICAL APPLICATION	PRN	-14	ONGOING
PHENYLEPHRINE	FOR EXAMINATION	TOPICAL	PRN	-14	ONGOING

PHENYLEPHRINE	FOR EXAMINATION	APPLICATION TOPICAL APPLICATION	PRN	-14	ONGOING
FAMOTIDINE	PROPHYLAXIS OF GASTRITIS	10MG	BID	57	112
IRON	ANEMIA	100MG	QD	58	162
FEXOFENADINE	RASH	60MG	BID	232	ONGOING

Event #1: AE Leading to Discontinuation of Study Drug*

Event Description	RASH DUE TO ALLERGY(DRUG-INDUCED)
Preferred term	DRUG ERUPTION
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 232
Age at AE Onset	43
AE Stopped Rx Day	330 (70 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	99 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Adalimumab or Placebo by Investigator	POSSIBLY RELATED
Relation to Prednisone by Investigator	NOT RELATED
Relation to Adalimumab or Placebo by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Adalimumab or Placebo Due to the Event	YES
Discontinued Prednisone Due to the Event	
SAE Criteria	NONE

Event #2: Serious Adverse Event*	
Event Description	LUNG CANCER STAGE IV ADENOCARCINOMA
Preferred term	LUNG ADENOCARCINOMA STAGE IV
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 274 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	43
AE Stopped Rx Day	722 (ONGOING)
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Adalimumab or Placebo by Investigator	PROBABLY RELATED
Relation to Prednisone by Investigator	PROBABLY RELATED
Relation to Adalimumab or Placebo by AbbVie	PROBABLY NOT RELATED
Other Cause of Event	
Discontinued Adalimumab or Placebo Due to the Event	
Discontinued Prednisone Due to the Event	
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.
$ Prior drugs from Uveitis medication history reporting the highest dose during the course.
(1) 80 MG at week 0, 40 MG at week 1, 40 MG EOW from week 3 onwards.

本症例は，フォークト・小柳・原田病による両眼性の汎ぶどう膜炎（発症：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を有する 43 歳アジア人女性であり，非重篤及び重篤な有害事象として薬疹及び肺腺癌第 4 期が認められた。被験者は，元タバコ使用者（6 年間，2 箱/日，1996 年に禁煙）であった。

事象 1 の臨床経過：

43 歳時（投与 211 日目）に，軽度の薬剤性発疹が認められた。投与 232 日目には，中等度に悪化した。処置として，アレグラを投与した。本事象により，アダリムマブ / プラセボの投与を中止した。アダリムマブ / プラセボの最終投与日は投与 260 日目であった。本事象は，投与 330 日目（投与終了後 70 日目）に消失したと判断された。追加情報は得られていない。

薬疹は，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」と判断された。

また，薬疹は，治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「関連なし」と判断された。

事象 2 の臨床経過：

43 歳時（投与 274 日目）に，非重篤な有害事象として顔面皮疹が認められ，投与中止後に消失し，投与再開後に再発したため試験を中止した。試験中止時の胸部 X 線検査で，右肺底部に 2.5 cm の微小な小結節を認めた。投与 282 日目（投与終了後 22 日目）に，呼吸器科を受診した。投与 289 日目（投与終了後 29 日目）に CT 検査を実施したところ，肺底部以外にも複数の小結節が確認された。腫瘍マーカーCEA 値は 18.8 ng/mL（基準範囲：≤ 3.7 ng/mL）であった。肺機能検査及び心電図検査では，正常であった。投与 297 日目（投与終了後 37 日目）の陽電子放出断層撮影（PET）で，リンパ節，肺野及び骨部の転移性腫瘍が疑われた。胸痛及び背部痛を訴えたため，被験者は投与 303 日目（投与終了後 43 日目）に検査入院した。投与 304 日目（投与終了後 44 日目）に気管支内視鏡検査を実施し，採取した細胞の細胞診を行った結果，第 4 期の腺癌と判明した。上皮増殖因子受容体（EGFR）は陰性であった。被験者は，非小細胞肺癌と診断された。処置として，カルボプラチン，ペメトレキセド及びベバシズマブを投与した。被験者は，投与 310 日目（投与終了後 50 日目）に退院した。投与 444 日目（投与終了後 184 日目）に，ペメトレキセド / ベバシズマブによる維持療法を開始した。胸部 CT 検査で，腫瘍に変化はみられなかった。CEA 値は 6.9 ng/mL であった。本事象は，投与 624 日目（投与終了後 364 日目）の時点で継続中と判断された。投与 647 日目（投与終了後 387 日目）の CEA 値は 20.2 ng/mL で，上昇傾向にあった。投与 668 日目（投与終了後 408 日目）の CT 検査で腫瘍の増大がみられ，ペメトレキセド / ベバシズマブ療法を終了した。投与 463 日目に，ティーエスワン（TS-1）の投与を開始した。CEA 値は 34.2 ng/mL であった。投与 557 日目には，ドセタキセルの投与を開始した。

肺腺癌第 4 期は，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「関連あり」と判断された。治験依頼者では，アダリムマブ / プラセボとの因果関係「多分関連なし」と判断し，副腎皮質ステロイドによる前治療も一因となった可能性があると報告した。

また，肺腺癌第 4 期は，治験責任医師によりプレドニゾンとの因果関係「関連あり」と判断された。治験依頼者では，プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」と判断し，副腎皮質ステロイドによる前治療も一因となった可能性があると報告した。

Integrated Summary of Safety

治験の標題： 安全性に関する併合解析の要約（R&D/14/0201）	
施設数 / 実施国名： M10-877 試験：メイン試験 67 施設，日本人サブ試験：7 施設，M10-880 試験：メイン試験 62 施設，日本人サブ試験：10 施設，M10-327 試験：85 施設 / 米国，カナダ，欧州，イスラエル，オーストラリア，ラテンアメリカ及び日本	
治験期間： 最初の被験者の最初の来院日：2010 年 8 月 10 日 最後の被験者の最後の来院日：継続中（20[redacted] 年予定）	開発のフェーズ：第 III 相
治験の種類： M10-877 試験，M10-880 試験 無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験 M11-327 試験 非盲検，多施設共同試験	
目的： 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の 3 試験（M10-877 試験，M10-880 試験，M11-327 試験）から収集した安全性データを併合し評価する。	
被験者数 (計画時と解析時)： 予定症例数：M10-877 試験 266 例，M10-880 試験 250 例，M11-327 試験 400 例 解析時：M10-877 試験 239 例，M10-880 試験 261 例，M11-327 試験 423 例	
診断と主要な組み入れ基準： M10-877 試験 高用量の副腎皮質ステロイドを必要とする活動性かつ非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎成人患者。 M10-880 試験 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，プレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上の副腎皮質ステロイド経口剤の長期投与が必要な患者。 M11-327 試験 M10-877 試験又は M10-880 試験に参加した非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の成人患者のうち，治療不成功（以下「再燃」）の基準に合致して治験を中止した患者，又は治験全体の中止 / 終了時まで参加を継続中であった患者。	
治験方法： 安全性は M10-877 試験，M10-880 試験，M11-327 試験の試験期間を通した有害事象，身体的所見，バイタルサイン，臨床検査値で評価した。 M10-877 試験は，アダリムマブの安全性及び有効性を検討する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同治験であり，過去に経口副腎皮質ステロイド（以下「ステロイド」）に対して十分な臨床反応を示したが，その後，プレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上，60 mg/日以下のステロイド経口剤を 2 週間以上投与しているにもかかわらず，両眼又は片眼に活動性かつ非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎のある患者を対象とした。 ベースラインでの免疫抑制剤の使用の有無を層別因子として，二重盲検下で被験者を投与群 1 又は投与群 2 のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割付けた（日本人サブ試験は除く）。投与群 1 では，投与 0 週にアダリムマブを 80 mg 負荷投与（皮下）し，引き続き投与 1 週から 40 mg 隔週投与した。投与群 2 では，投与群 1 と同じ用法でプラセボを投与した。治験薬の投与開始とともに，すべての被験者はプレドニゾンの投与を初期用量 60 mg/日から開始し，本治験実施計画書で規定した減量スケジュールに従って漸減し，投与 15 週に投与を終	

了した。

M10-880 試験は，アダリムマブの安全性及び有効性を検証する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同治験であり，治験薬投与開始の 28 日前から疾患活動性を示していない非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の成人患者のうち，疾患活動性を示していない状態を維持するためプレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上のステロイド経口剤の長期投与を要する（副腎皮質ステロイドを中止すると疾患が再燃する）患者を対象とした。さらに，ベースラインにプレドニゾン経口剤換算 10–35 mg/日のステロイド経口剤を投与中の患者とした。このような患者では，疾患活動性のコントロールを維持するためステロイド依存性が認められることや，ステロイドを減量するため免疫抑制剤の全身投与が必要となることから対象とした。

ベースラインでの免疫抑制剤の使用の有無を層別因子として，二重盲検下で被験者を投与群 1 又は投与群 2 のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割付けた（日本人サブ試験は除く）。投与群 1 では，投与 0 週にアダリムマブを 80 mg 負荷投与（皮下）し，引き続き投与 1 週から 40 mg 隔週投与した。投与群 2 では，投与群 1 と同じ用法でプラセボを投与した。

プレドニゾンの漸減を投与 2 週から開始し，治験実施計画書で規定した減量スケジュールに従って最長で投与 19 週までに投与を終了した。プレドニゾン以外の経口ステロイドを投与していた場合には，それまでに使用していた経口ステロイドのステロイド換算量のプレドニゾンにベースラインより切り替え，規定した減量スケジュールに従って 1–2 週単位で漸減し，最長で投与 19 週までに投与を終了した。

M10-877 試験及び M10-880 試験は，スクリーニング期間，投与期間及び追跡調査期間より構成された。また，治験薬の投与開始時に点眼ステロイドを投与している場合には，標準化したスケジュールに従って，投与 1 週から点眼ステロイドを漸減し，投与 9 週までに投与を終了した。

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

再燃と判定した場合には本治験を中止した（M10-877 試験，M10-880 試験）。再燃と判定された被験者（M10-877 試験では投与 6 週又はそれ以降の評価来院時，M10-880 試験では投与 2 週又はそれ以降の評価来院時）は，アダリムマブの非盲検継続投与試験（M11-327 試験）の条件に適合し，当該医療機関が M11-327 試験に参加している場合には M11-327 試験に移行することができることとした。同様に，両試験の終了時まで再燃と判定されなかった被験者も M11-327 試験に移行することができることとした。

M11-327 試験は，非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の成人患者を対象にアダリムマブの長期投与時の安全性及び有効性を評価することを目的に計画された，多施設共同非盲検試験であった。

無作為化二重盲検試験での投与群にかかわらず，すべての被験者に非盲検下でアダリムマブを 40 mg 隔週皮下投与した。本治験に組入れられる患者が，M10-877 試験又は M10-880 試験でアダリムマブかプラセボのどちらに無作為割付されたかが不明であるため，本治験では負荷投与は行わないこととした。被験者は，本治験での治験薬の投与開始（投与 0 週）以降，投与 2 週，4 週，8 週，12 週，18 週，及びその後 12 週ごとに評価来院した。

再燃の基準に合致して M10-877 試験又は M10-880 試験を中止し，M11-327 試験の組入れ時に疾患活動性を有している被験者は，眼内炎症をコントロールするため，必要に応じてステロイドの経口剤又は点眼剤，及び / 又は M10-877 試験及び M10-880 試験で投与可能であった免疫抑制剤 1 剤を併用することができることとした。

M10-877 試験又は M10-880 試験を完了し，M11-327 試験の組入れ時に疾患活動性を有していない被験者は，治験責任（分担）医師の臨床的な判断により，併用していたステロイド及び / 又は M10-877 試験及び M10-880 試験で投与可能であった免疫抑制剤を継続，漸減及び / 又は中止することとした。

なお，M11-327 試験の解析結果は 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータを用いた。

被験薬，用量及び投与方法：

M10-877 試験

アダリムマブ：40 mg/0.8 mL，皮下投与（プレフィルドシリンジ）

プレドニゾン：1 mg 錠，5 mg 錠及び 20 mg 錠

M10-880 試験

40 mg/0.8 mL，皮下投与（プレフィルドシリンジ）プレドニゾン：1 mg 錠，5 mg 錠及び 20 mg 錠

M11-327 試験 40 mg/0.8 mL，皮下投与（プレフィルドシリンジ）プレドニゾン：1 mg 錠，5 mg 錠及び 20 mg 錠
治療期間： M10-877 試験 再燃又は最長投与 80 週まで M10-880 試験 再燃又は最長投与 80 週まで M11-327 試験 20[redacted] 年に終了予定
対照薬，用量及び投与方法： M10-877 試験 プラセボ溶液 0.8 mL，皮下投与（プレフィルドシリンジ） M10-880 試験 プラセボ溶液 0.8 mL，皮下投与（プレフィルドシリンジ）
評価基準： 安全性：有害事象，臨床検査データ，身体所見及びバイタルサイン，その他の安全性評価項目（眼圧，水晶体核の混濁，水晶体皮質の混濁，後嚢下の混濁，水晶体混濁の 2 段階の悪化）。
統計手法： 解析対象集団 プラセボ対照解析対象集団（N = 500）：無作為化された二重盲検下でアダリムマブ又はプラセボを 1 回以上投与されたすべての被験者。 全アダリムマブ解析対象集団（N = 464）：アダリムマブを 1 回以上投与（二重盲検又は非盲検）されたすべての被験者。 治験薬の曝露 治験薬の曝露期間及び曝露人年を各投与群で要約した。投薬遵守率（%）は投与期間中の投与回数を計画された投与回数で割った値（小数点第 1 位まで表示）と定義した。 プレドニゾン経口剤及びステロイド点眼剤の曝露 プレドニゾン経口剤及びステロイド点眼剤の減量をプラセボ対照解析対象集団で要約した。 有害事象 有害事象に関するすべての要約及び解析は，治験薬投与期間中のもののみを用いた。 治験薬投与期間中の有害事象の収集期間は以下の定義に従った。 • プラセボ対照解析対象集団：事象の発現又は悪化が治験薬初回投与日以降，かつ o 非盲検継続投与試験（M11-327 試験）へ移行した被験者の場合，非盲検試験の初回投与まで又は二重盲検試験での治験薬の最終投与から 70 日間（アダリムマブの 5 半減期に相当）が経過するまでの期間（いずれか早い方），又は o 非盲検継続投与試験（M11-327 試験）へ移行しなかった被験者の場合，二重盲検試験での治験薬の最終投与から 70 日間が経過するまでの期間 • 全アダリムマブ解析対象集団：事象の発現又は悪化がアダリムマブ初回投与日以降，かつ最終投与から 70 日間が経過するまで又は M11-327 試験のデータカットオフ日までの期間のうち，いずれか早い方。 治験薬投与期間中の有害事象は MedDRA 用語（version 17.1）を使用して集計した。 治験薬投与期間中に，以下の分類に示す有害事象を 1 回以上発現した被験者数及び割合の概要を，プラセボ対照解析対象集団の各投与群及び全アダリムマブ解析対象集団で提示した。

- 有害事象
- 治験責任医師により治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）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
- 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」又は「関連あり」と判断された有害事象
- ぶどう膜炎と関連した有害事象
- 高度の有害事象
- 重篤な有害事象
- 治験責任医師により治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）との因果関係「多分関連あり」又は「関連あり」と判断された重篤な有害事象
- 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」又は「関連あり」と判断された重篤な有害事象
- 中止に至った有害事象
- 特に注目すべき有害事象
- 死亡に至った有害事象（症例報告書で収集された被験者の死亡）

有害事象の概要で提示した各有害事象の分類に対して，プラセボ対照解析対象集団の各投与群での発現率をFisherの直接確率法を用いて比較した。$P \leq 0.100$（小数点以下3桁）の場合のみ提示した。

有害事象は器官別大分類別及び基本語別にMedDRA用語（version 17.1）を使用して集計した。これらの要約及び被験者ごとのリストを安全性に関する併合解析の要約の統計解析計画書に特定した分類に従い作成した。

プラセボ対照解析対象集団の各投与群での発現率を，器官別大分類別及び基本語別にFisherの直接確率法を用いて比較した。$P \leq 0.100$（小数点以下3桁）の場合のみ提示した。

また，重症度別及び治験薬との因果関係別集計も行った。

有害事象の概要，器官別大分類別及び基本語別の有害事象，器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象に対して，100人年あたりの発現件数を解析した。

ぶどう膜炎と関連した有害事象を特定するために，自動検索を行った。検索結果に対しては，治験依頼者の医学専門家は試験の盲検性が解除される前に盲検下で，ぶどう膜炎と関連があるか否かを判断した。ぶどう膜炎と関連した有害事象は以下の通りであった。

- 角膜の透明性の喪失
- 帯状角膜変性症
- 癒着
- 白内障
- 緑内障 / 眼圧上昇
- 硝子体出血
- 黄斑浮腫
- 網膜剥離
- 網膜前膜
- 硝子体黄斑牽引
- 網膜虚血
- 失明
- 低眼圧
- 眼痛
- 光感受性

各投与群での白内障を発現するまでの期間を，カプラン-マイヤーの推定値及びカプラン-マイヤー曲線のプロットにより解析した。投与群間の比較には，投与群を因子とした比率ハザードモデルにより算出した。ハザード比を95%信頼区間及びログランク検定によるP値とともに表示した。

有害事象の概要に示した各分類は，安全性に関する併合解析の要約の統計解析計画書で定義した部分集団にて

検討した。また，統計解析計画書の最終化後に年齢の分類（40 歳未満，40 歳以上 65 歳未満，65 歳以上）を追加した。器官別大分類別及び基本語別の有害事象の発現率を部分集団で検討した。なお，解析にはいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象のみを用いた。プラセボ対照解析対象集団の各投与群での発現率を Fisher の直接確率法を用いて比較した。$P \leq 0.100$（小数点以下 3 桁）の場合のみ提示した。

アダリムマブ群及びプラセボ群での有害事象のオッズ比の均一性を，部分集団間で Breslow-Day 検定を用いて比較した。

臨床検査値

プラセボ対照解析対象集団及びアダリムマブ集団で臨床検査値を解析した。

血液学的検査，血液生化学検査，一般尿検査の最小値，最大値，最終測定値に対して，ベースラインからの平均変化量を算出した。

臨床検査値のベースラインからの変化量に対して，被験者数，ベースライン値，各ビジットの値，平均値，標準偏差値，中央値を投与群ごとに提示した。

プラセボ対照解析対象集団では，各投与群のベースラインからの平均変化量に対して，投与群を因子として ANOVA を用いて比較した。ベースラインからの平均変化量の対比較に関連した P 値を ANOVA より算出し，投与群間の差と標準誤差に対して両側 95%信頼区間を提示した。

臨床検査のベースライン値及びベースライン後の測定値は，臨床検査値の測定を行った施設の正常 / 標準範囲を元に，正常値，異常高値，異常低値に分類した。ベースライン値を正常値，異常高値，異常低値に，最終測定値を正常値，異常高値，異常低値に分類し，それぞれの被験者数をシフト表にし，クロス表示した。

いくつかの臨床検査パラメータに対して CTC グレードの重症度分類及び臨床的に意義のある（以下「PCS」）臨床検査値（CTC グレード 3 及び 4）を評価した。

ベースラインから最悪値のシフト表を作成した。シフト表ではベースライン値及び最悪値に対して，CTC グレード 3 未満，3 以上に対してクロス表示した。また，ベースライン後に 1 回でも観察された CTC グレード 3 以上のすべての検査値では被験者ごとのリストを作成した。

肝機能に関連した臨床検査値は，ALT / SGPT，AST / SGOT，アルカリホスファターゼ，総ビリルビンを含めた。これらの臨床検査値は ULN の倍数により分類した。各検査値に対して，ベースライン値及び最大値 / 最終測定値の ULN による分類のシフト表を作成しクロス表示した。更に，ベースライン後の肝機能検査値が以下に示す臨床上注目すべき基準に該当した被験者数及び割合を提示した。

- ALT ≥ 3 × ULN
- ALT ≥ 5 × ULN
- ALT ≥ 10 × ULN
- ALT ≥ 20 × ULN
- AST ≥ 3 × ULN
- AST ≥ 5 × ULN
- AST ≥ 10 × ULN
- AST ≥ 20 × ULN
- 総ビリルビン ≥ 2 × ULN
- アルカリホスファターゼ ≥ 1.5 × ULN
- ALT 及び / 又は AST ≥ 3 × ULN，総ビリルビン ≥ 1.5 × ULN
- ALT 及び / 又は AST ≥ 3 × ULN，総ビリルビン ≥ 2 × ULN

PCS 基準に該当する肝機能検査値のリストを作成した。リストには以下の 4 つの基準に合致した被験者を含めた。

- ALT ≥ 2.5 × ULN
- AST ≥ 2.5 × ULN
- アルカリホスファターゼ ≥ 2.5 × ULN
- 総ビリルビン ≥ 1.5 × ULN

また，以下の基準に合致した被験者のリストも作成した。

- ALT 及び / 又は AST ≥ 3 × ULN，総ビリルビン ≥ 1.5 × ULN.

バイタルサイン

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でバイタルサイン（血圧［拡張期 / 収縮期］［mmHg］，脈拍［bpm］，呼吸数［rpm］，体温［°C］）を評価した。

バイタルサインの最小値，最大値，最終測定値に対して，ベースラインからの平均変化量を算出した。

バイタルサインのベースラインからの変化量に対して，被験者数，ベースライン値，各ビジットの値，平均値，標準偏差値，中央値を投与群ごとに提示した。

プラセボ対照解析対象集団では，各投与群のベースラインからの平均変化量に対して，投与群を因子として ANOVA を用いて比較した。ベースラインからの平均変化量の対比較に関連した *P* 値を ANOVA より算出し，投与群間の差と標準誤差に対して両側 95%信頼区間を提示した。

その他の安全性評価項目

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で以下の安全性評価項目を評価した。

- 眼圧（0 – 9, 10 – 21, 22 – 25, 26 – 30, > 30 mmHg）
- 水晶体核の混濁（grade < 1.0, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, > 3.0）
- 水晶体皮質の混濁（grade < 1.0, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, > 3.0）
- 後嚢下の混濁（grade < 1.0, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, > 3.0）
- 少なくとも片眼での水晶体混濁（3 ヵ所のうちの少なくとも 1 ヵ所）の 2 段階の悪化（grade < 1.0 から 2.5 以上への変化，1.0 から 3.0 以上への変化，1.5 から 3.0 超への変化と定義）

眼圧，水晶体核の混濁，水晶体皮質の混濁，後嚢下の混濁に対して，ベースライン値及び最悪値（例：最大値）のシフト表を作成した。

安全性の結果:

治験薬の曝露

プラセボ対照解析対象集団での治験薬の平均曝露期間は，アダリムマブ群（241.6 日）の方がプラセボ群（175.0 日）よりも長かった。曝露期間が 560 日以上であった被験者の割合はアダリムマブ群（13.2%）の方がプラセボ群（5.2%）よりも高かった。プラセボ群の曝露期間が比較的短かったのは，プラセボ群の方が早期に再燃となる被験者が多く，そのため治療を中止した被験者が多かったことが原因と考えられた。100 人年あたりの曝露期間はプラセボ群が 119.8 日，アダリムマブ群が 165.4 日であった。投薬遵守率は両群ともに 90%超であった。

全アダリムマブ解析対象集団では，464 例がアダリムマブを投与され，曝露期間は 81.1 週であった。アダリムマブの曝露期間は，24 週間超が 384 例，48 週間超が 302 例であり，192 週超は 24 例（5.2%）であった。全アダリムマブ解析対象集団の累積曝露は 721.4 人年であった。投薬遵守率の中央値は約 97%であった。

プラセボ対照解析対象集団では，全例が M10-877 試験及び M10-880 試験の治験実施計画書で事前に規定したプレドニゾン経口剤を使用していた。治験実施計画書で事前に規定された減量時のプレドニゾン経口剤の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若干高かった。

プラセボ対照解析対象集団で副腎皮質ステロイド点眼剤を使用していた被験者は，アダリムマブ群が 70 例，プラセボ群が 81 例であった。治験実施計画書で事前に規定された減量時の副腎皮質ステロイド点眼剤の曝露期間の平均値は，アダリムマブ群の方がプラセボ群よりも若干高かった。

有害事象

有害事象の分析

全アダリムマブ解析対象集団では，約 90%の被験者（423/464 例）が 1 件以上の有害事象を発現し，発現頻度は 594.6 件/100 人年であった。全体として曝露期間で調整した全アダリムマブ解析対象集団の有害事象の発現頻度は，プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群と比べ高くはなかった。

プラセボ対照解析対象集団での有害事象の発現率は，アダリムマブ群（87.2%）の方がプラセボ群（80.4%）よりも高かった（$P = 0.052$）。ただし，曝露期間で調整した有害事象の発現頻度はアダリムマブ群（955.9 件/100 人年）とプラセボ群（958.6 件/100 人年）で同程度であった。治験薬の曝露期間がアダリムマブ群（165.4 人年）の方がプラセボ群（119.8 人年）よりも長かったこと，そしてそれが治験のデザイン（例：再燃による中止）によるものであったことに注意すべきである。

治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象の発現率もアダリムマブ群（45.2%，217.1 件/100 人年）の方がプラセボ群（35.2%，162.0 件/100 人年）よりも高かった（$P = 0.028$）。

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，高度の有害事象の発現率はアダリムマブ群（10.4%）の方がプラセボ群（7.6%）よりも高かったが，曝露期間で調整した発現頻度は同程度であった（23.6 件/100 人年及び 25.9 件/100 人年）。

重篤な有害事象の発現率はアダリムマブ群（10.0%，20.6 件/100 人年）の方がプラセボ群（6.4%，15.0 件/100 人年）よりも高かった。大部分の重篤な有害事象は，治験責任医師により治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）又はプレドニゾンと関連ありと判断された。

中止に至った有害事象の発現率は，アダリムマブ群（9.2%，15.7 件/100 人年）の方がプラセボ群（4.8%，10.8 件/100 人年）よりも高かった（$P = 0.078$）。

アダリムマブを投与された被験者のうち，3 例が死亡した。いずれも治験責任医師によりアダリムマブとの関連性はないと判断された。3 例のうち，2 例は M10-877 試験及び M10-880 試験期間中に発現した有害事象により死亡し，1 例は M11-327 試験期間中に死亡した。

発現頻度の高かった有害事象

プラセボ対照解析対象集団のいずれかの投与群で発現率が 10%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎，関節痛，頭痛，疲労であった。いずれの有害事象も，曝露期間で調整した発現頻度はアダリムマブ群とプラセボ群で同程度であった。アダリムマブ群とプラセボ群で発現率に算術的な差（$P < 0.100$ 及び $P > 0.050$）があったのは，尿路感染，眼痛，ALT 増加，AST 増加，鼻出血，靭帯捻挫，筋力低下，注射部位発疹，糖尿病であった。アダリムマブ群とプラセボ群で発現率に統計学的な差があったのは，錯感覚（$P = 0.011$），膿疱性皮疹（$P = 0.030$），不安（$P = 0.021$），インフルエンザ（$P = 0.045$）であった。これらの 4 事象のうち，錯感覚，膿疱性皮疹，不安の発現率はアダリムマブ群の方が高く，インフルエンザの発現率はプラセボ群の方が高かった。

いくつかの例外（例：ぶどう膜炎，類嚢胞黄斑浮腫）を除き，曝露期間で調整した全アダリムマブ解析対象集団の有害事象の発現頻度は，プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群と比べ高くはなかった。

有害事象の重症度

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで発現した有害事象の重症度は，大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象を発現した被験者は，アダリムマブ群（26 例）の方がプラセボ群（19 例）よりも多かった。プラセボ対照解析対象集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した高度の有害事象は，アダリムマブ群では下痢，肺炎，プラセボ群では頭痛，深部血栓症，歯感染であった。

全アダリムマブ解析対象集団では，80 例が高度の有害事象を発現した。ほとんどの高度の有害事象は各 1 例にのみ発現し，M10-877 試験及び M10-880 試験のプラセボ対照アダリムマブ投与期間中に発現した。

有害事象の因果関係

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，半数以上の被験者が，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を発現した。プラセボ対照解析対象集団では，治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象の発現率もアダリムマブ群（45.2%，217.1 件/100 人年）の方がプラセボ群（35.2%，162.0 件/100 人年）よりも高かった。発現頻度の高かった治験薬と関連のある有害事象は鼻咽頭炎であった。治験薬との関連のある有害事象のうち，ALT 増加（アダリムマブ群：3.2%，5.4 件/100 人年，プラセボ群：0.4%，0.8 件/100 人年）及び AST 増加（アダリムマブ群：2.8%，4.8 件/100 人年，プラセボ群：0%）の発現率は，アダリムマブ群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（それぞれ $P = 0.037$，$P = 0.015$）。発現率の高かったプレドニゾンと関連のある有害事

象は疲労及び不眠症であった。

死亡

死亡例は，M10-877 試験 1 例，M10-880 試験 1 例，M11-327 試験 1 例，合計 3 例であった。

その他の重篤な有害事象

プラセボ対照解析対象集団では，重篤な有害事象がアダリムマブ群の 10.0%，プラセボ群の 6.4%に発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，アダリムマブ群の肺炎（2 例）及びプラセボ群の深部血栓症（2 例）のみであった。

全アダリムマブ解析対象集団で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，ぶどう膜炎（6 例），肺炎（5 例），白内障（4 例），尿路感染，肥満（各 3 例），脱髄，結核，基底細胞がん，網膜剥離，視力低下，硝子体出血（各 2 例）であった。

中止に至った有害事象

プラセボ対照解析対象集団では，中止に至った有害事象がアダリムマブ群の 9.2%，プラセボ群の 4.8%に発現した。2 例以上に発現した中止に至った有害事象は，アダリムマブ群の結核菌群検査陽性（4 例）及びプラセボ群の類嚢胞黄斑浮腫（2 例）であった。

全アダリムマブ解析対象集団で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は，結核菌群検査陽性（12 例），類嚢胞黄斑浮腫（5 例），ツベルクリン検査陽性（4 例），脱髄，ぶどう膜炎（各 3 例），霧視，視力低下，硝子体出血，気管支炎，肺炎，結核，視神経炎（各 2 例）であった。

感染症

プラセボ対照解析対象集団での感染症の発現率は，アダリムマブ群（48.8%）の方がプラセボ群（35.6%）よりも有意に高かった（$P = 0.004$）。ただし，曝露期間で調整した有害事象の発現頻度はアダリムマブ群（146.9 件/100 人年）とプラセボ群（143.6 件/100 人年）で同程度であった。治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の感染症の発現率は，アダリムマブ群（34.4%）の方がプラセボ群（26.9%）よりも高かった。高度の感染症の発現率はアダリムマブ群（3.9%）の方がプラセボ群（8.6%）よりも低かった。

全アダリムマブ解析対象集団で発現頻度の高かった（10%以上）感染症は，鼻咽頭炎及び尿路感染症であった。曝露期間で調整した全アダリムマブ解析対象集団の感染症の発現頻度は，ほとんどの事象でプラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群よりも低かった。

プラセボ対照解析対象集団では，重篤な感染症がアダリムマブ群の 7 例（2.8%，4.8 件/100 人年）及びプラセボ群の 4 例（1.6%，4.2 件/100 人年）に発現した。

全アダリムマブ解析対象集団で 2 例以上に発現した重篤な感染症は，肺炎（5 例），尿路感染症（3 例），結核（2 例）であった。

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，B 型肝炎又は進行性多巣性白質脳症の再活性化は発現しなかった。

全アダリムマブ解析対象集団では，以下の感染症が発現した。

- 1 例（症例番号 2080752）に重篤なレジオネラ感染症が発現した。
- 1 例（症例番号 1060202）に重篤な憩室炎が，1 例（症例番号 2201251）に非重篤な憩室炎が発現した。
- 2 例（症例番号 1020102 及び 1202001）にカンジダ及び結核を除く日和見感染症，サイトメガロウイルスの再活性化（全身性）及びアスペルギルス症がそれぞれ発現した（いずれも重篤）。
- 2 例（症例番号 1060202 及び 2204053）に非重篤な口腔カンジダが発現した。
- 2 例（症例番号 1020112 及び 1201203）に非重篤なヒト蟯虫の寄生虫感染及び bed bug infestation がそれぞれ発現した。

全アダリムマブ解析対象集団では，重篤な活動性結核が 2 例（0.3 件/100 人年）に発現した。いずれもベースライン時の結核検査は陰性であり，結核の流行地（アジア）の出身であった。いずれの被験者も，アダリムマブ投与開始後，それぞれ約 3 ヵ月と 5 ヵ月の間に播種性疾患のエビデンスを伴わない活性化結核と診断された。活動性結核とアダリムマブとの因果関係「多分関連あり」が 1 件，「関連なし」が 1 件であった。

全アダリムマブ解析対象集団では，1 例に重篤な潜在性結核が発現した。また，12 例に結核菌群検査陽性が，4 例に非重篤な結核検査陽性が認められた。これらの合計 17 例では活動性の結核は発現しなかった。結核菌群検査陽性が認められた 12 例中 10 例は，52 週目に行われた治験実施計画書に規定された再検査で陽転が検出された。残りの 2 例（症例番号 1070102 及び 1201303）は結核の予防投与を行い M10-877 試験に登録された。

悪性腫瘍

全アダリムマブ解析対象集団では，ぶどう膜炎の臨床開発プログラム中に 12 例に悪性腫瘍が発現した。そのうち 4 例 4 件の悪性腫瘍は二重盲検下でのアダリムマブ投与期間中に発現した。残りの 8 例の悪性腫瘍は非盲検期間中に発現しており，そのうち 5 例は M10-877 試験及び M10-880 試験において二重盲検下でプラセボを投与されていた被験者であった。

肝脾 T 細胞リンパ腫，黒色腫，白血病は発現しなかった。

アレルギー反応

プラセボ対照解析対象集団でのアレルギー反応の発現率は，アダリムマブ群が 6.0%（12.7 件/100 人年），プラセボ群が 5.2%（14.2 件/100 人年）であった。

全アダリムマブ解析対象集団で，発現率が高かったアレルギー反応は過敏症（7 例）であった。

重篤なアレルギー反応が 1 例に発現した。

皮膚血管炎，自己免疫性肝炎は発現しなかった。

全アダリムマブ解析対象集団では，以下のアレルギー反応が発現した。

- M10-877 試験の 1 例（症例番号 1210202）が重篤なループス様症候群を発現した。この事象は重症度が高度，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。
- 5 例が 8 件の血管炎を発現し，そのうち 2 件は重篤であった。
- 8 例が 11 件のサルコイドーシスを発現し，そのうち 1 件は重篤であった。

心血管 / 血管系

全アダリムマブ解析対象集団の 2 例が注目すべき心血管系の有害事象を発現した。1 例（症例番号 1210701）に発現した重篤な心筋梗塞は，喫煙及びコレステロール及び中性脂肪の増加を基礎とする二次的なものと判断された。もう 1 例（症例番号 1020204）に発現した重篤な肺塞栓は，アダリムマブとの因果関係はなく，複数の医学的状態を伴った全般的な不健康状態と関連があると判断された。

脳血管発作又はうっ血性心不全は発現しなかった。

呼吸器系（間質性肺疾患）

全アダリムマブ解析対象集団の 1 例（症例番号 2120152）が重篤な肺線維症を発現した。この事象はアダリムマブとの因果関係はなく，ぶどう膜炎と関連した自己免疫の基礎疾患によるものと判断された。

胃腸管系

全アダリムマブ解析対象集団の 2 例が注目すべき胃腸管系の有害事象を発現した。1 例（症例番号 2202851）は重篤な虫垂炎を，もう 1 例（症例番号 2201252）は重篤な膵炎を発現した。いずれも重症度は高度であり，治験薬との因果関係「多分関連なし」と判断された。

皮膚及び皮下組織障害

全アダリムマブ解析対象集団の 2 例（症例番号 1060111 及び 2020158）が非重篤な乾癬を発現した。いずれも重症度は軽度であった。治験薬との因果関係「関連なし」，「関連あり」が各 1 件であった。

全アダリムマブ解析対象集団の 1 例（症例番号 1300102）が非重篤な多形性紅斑を発現した。この事象は重症度が中等度であり，治験薬との因果関係「多分関連あり」と判断された。

スティーブ-ジョンソン症候群は発現しなかった。

神経系障害

6 例が脱髄疾患又は視神経炎を発現した。それぞれの事象は 1 件が M10-877 試験，5 件が M11-327 試験で発現した。非重篤な視神経炎を発現した 1 例（症例番号 1020201）では，最初に行った MRI で，多発性硬化症の典型ではない皮質下及び脳室周囲の白質の障害が多数認められた。しかし，その後の MRI では中枢神経系に脱髄の所見はなかった。また，非重篤な視神経炎を発現した別の 1 例（症例番号 1080402）はベーチェット病に関連したぶどう膜炎の病歴があり，脳の MRI では脱髄障害は認められなかった。

筋萎縮性側索硬化症及び可逆性後頭葉白質脳症は発現しなかった。

汎血球減少症を含む血液疾患

プラセボ対照解析対象集団では，アダリムマブ群の 4 例及びプラセボ群の 1 例が血液疾患を発現した。

全アダリムマブ解析対象集団では，12 例が特に注目すべき血液疾患を発現した。1 例（症例番号 2120250）に発現した好中球減少が重篤であった以外は，いずれも非重篤であった。また，重症度が高度の血液疾患はなかった。

肝疾患

プラセボ対照解析対象集団では，アダリムマブ群の 2 例及びプラセボ群の 1 例が肝疾患を発現した。

全アダリムマブ解析対象集団では，5 例が特に注目すべき肝疾患を発現した。発現した事象はいずれも非重篤であった。

肝不全は発現しなかった。

アダリムマブに関連した投与過誤

アダリムマブに関連した投与過誤は発現しなかった。

注射部位反応

注射部位反応の発現率は，アダリムマブ群が 12.4%（39.3 件/100 人年），プラセボ群 8.8%（19.2 件/100 人年）であった。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も数値的に高かった（$P = 0.068$）

全アダリムマブ解析対象集団で発現頻度の高かった注射部位反応は注射部位疼痛（19 例）であった。重篤又は高度の注射部位反応は発現しなかった。

ぶどう膜炎と関連した有害事象

プラセボ対照解析対象集団でのぶどう膜炎と関連した有害事象の発現率は，アダリムマブ群が 24.0%（49.6 件/100 人年），プラセボ群 20.8%（65.1 件/100 人年）であった。眼痛の発現率はアダリムマブ群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった（$P = 0.099$）。

アダリムマブ群の 20 例及びプラセボ群の 17 例がぶどう膜炎の悪化を発現した。そのうち，治験薬との因果関係「多分関連あり」以上と治験責任医師に判断されたのは，アダリムマブ群では 20 例中 3 例，プラセボ群では 17 例中 6 例であった。重症度が高度であったぶどう膜炎はアダリムマブ群では発現がなく，プラセボ群では 17 例中 1 例であった。

アダリムマブ群の 12 例及びプラセボ群の 8 例が霧視を発現した。そのうち，治験薬との因果関係「多分関連あり」以上と判断されたのはアダリムマブ群が 12 例中 2 例であり，プラセボ群はいなかった。霧視の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

アダリムマブ群の 17 例及びプラセボ群の 8 例が眼痛を発現した。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」又は「多分関連なし」，重症度は軽度又は中等度であった。

全アダリムマブ解析対象集団で発現頻度の高かったぶどう膜炎と関連した有害事象はぶどう膜炎（93 例，20.0%）であった。アダリムマブ群では，12 例が重篤なぶどう膜炎と関連した有害事象を発現した。

臨床検査

プラセボ対照解析対象集団又は全アダリムマブ解析対象集団での血液学的検査，血液生化学検査，一般尿検査のベースライン値から最終測定値までの変化量の平均は，臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。

プラセボ対照解析対象集団の血液学的検査では，ベースラインが正常値又は異常高値であった被験者が最終測定値に異常低値へ変動する，又はベースラインが異常低値又は正常値であった被験者が最終測定値に異常高値へ変動する割合はアダリムマブ群及びプラセボ群共に低く，臨床的に意味のある変動とは考えられなかった。アダリムマブ群では，ベースラインの好中球数が正常値又は異常高値であった被験者が最終測定値に異常低値へ変動する割合が高かった。

全アダリムマブ解析対象集団の血液学的検査では，ベースラインが正常値又は異常高値であった被験者が最終測定値に異常低値へ変動する，又はベースラインが異常低値又は正常値であった被験者が最終測定値に異常高値へ変動する割合は低く，臨床的に意味のある変動とは考えられなかった。

プラセボ対照解析対象集団の血液生化学検査では，ベースラインが正常値又は異常高値であった被験者が最終測定値に異常低値へ変動する，又はベースラインが異常低値又は正常値であった被験者が最終測定値に異常高値へ変動する割合はアダリムマブ群及びプラセボ群共に低く，臨床的に意味のある変動とは考えられなかった。

全アダリムマブ解析対象集団の血液生化学検査では，ベースラインが正常値又は異常高値であった被験者が最終測定値に異常低値へ変動する，又はベースラインが異常低値又は正常値であった被験者が最終測定値に異常高値へ変動する割合は低く，臨床的に意味のある変動とは考えられなかった。

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一般尿検査では，ベースラインが正常値又は異常高値であった被験者が最終測定値に異常低値へ変動する，又はベースラインが異常低値又は正常値であった被験者が最終測定値に異常高値へ変動する割合はいずれも低く，臨床的に意味のある変動とは考えられなかった。

プラセボ対照解析対象集団で，血液学的検査が CTC グレード 3 未満から 3 以上へ変動した項目は以下であった。

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

CTC グレードが 3 以上となった被験者の割合では，アダリムマブ群とプラセボ群で臨床的に意味のある違いはなかった。

全アダリムマブ群で，血液学的検査が CTC グレード 3 未満から 3 以上へ変動した項目は以下であった。

- ヘモグロビン（1 例［0.2%］）
- リンパ球（10 例［2.2%］）
- 好中球（7 例［1.5%］）
- 血小板（1 例［0.2%］）

プラセボ対照解析対象集団で，血液生化学検査が CTC グレード 3 未満（ベースライン）から 3 以上（最悪値）へ変動した項目は以下であった。

- SGPT / ALT（アダリムマブ群 4 例［1.6%］，プラセボ群 4 例［1.6%］）
- SGOT / AST（アダリムマブ群 3 例［1.2%］，プラセボ群 3 例［1.2%］）
- 電解質（Ca）（アダリムマブ群 0 例，プラセボ群 1 例［0.4%］）
- 血糖（アダリムマブ群 6 例［2.4%］，プラセボ群 8 例［3.2%］）
- 電解質（無機 P）（アダリムマブ群 7 例［2.8%］，プラセボ群 9 例［3.6%］）
- 電解質（Na）（アダリムマブ群 2 例［0.8%］，プラセボ群 0 例）
- 電解質（K）（アダリムマブ群 4 例［1.6%］，プラセボ群 5 例［2.0%］）
- 中性脂肪（アダリムマブ群 1 例［0.4%］，プラセボ群 1 例［0.4%］）

CTC グレードが 3 以上となった被験者の割合では，アダリムマブ群とプラセボ群で臨床的に意味のある違いはなかった。
全アダリムマブ解析対象集団で，血液生化学検査が CTC グレード 3 未満（ベースライン）から 3 以上（最悪値）へ変動した項目は以下であった。

- SGPT / ALT（6 例［1.3%］）
- SGOT / AST（5 例［1.1%］）
- コレステロール（2 例［0.4%］）
- クレアチニン（1 例［0.2%］）
- 血糖（14 例［3.0%］）
- 電解質（無機 P）（9 例［1.9%］）
- 電解質（Na）（5 例［1.1%］）
- 電解質（K）（11 例［2.4%］）
- 中性脂肪（7 例［1.5%］）

PCS 基準に該当する肝機能検査値が認められた被験者の割合は，全般的にアダリムマブ群とプラセボ群で同程度であった。
プラセボ対照解析対象集団で PCS 基準に該当する肝機能検査値が認められた被験者において，肝臓特有の臨床検査値に変動が認められたアダリムマブ群とプラセボ群の被験者の割合に臨床的に意味のある差はなかった。
プラセボ群の 1 例（症例番号 1210203）は正常範囲上限値の 20 倍以上の ALT 及び AST，2 倍以上の総ビリルビンを発現した。この被験者は重篤な急性肝炎も発現した。
アダリムマブ群の 2 例（症例番号 2200652 及び 2203050）は，1 回のタイムポイントで ALT が正常範囲上限値の 10 倍以上となり，その後正常範囲内に回復した。また，別の 1 例（症例番号 1201305）は，1 回のタイムポイントで AST が正常範囲上限値の 10 倍以上となったが，その後徐々に減少し，発現から 3 ヵ月後に正常範囲内に回復した。これら 3 例以外に肝機能に関連した有害事象の発現はなかった。また，臨床検査値異常のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。
全アダリムマブ解析対象集団の肝機能検査結果を見る限り，Hy's law に該当した事象はなかった。

<u>バイタルサイン</u>
プラセボ対照解析対象集団又は全アダリムマブ解析対象集団でのバイタルサインの変化量の平均は，臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。

<u>妊娠</u>
妊娠検査が陽性であった，又は妊娠した被験者は 3 例であった。

<u>白内障になるまでの期間</u>
プラセボ対照解析対象集団での白内障になるまでの期間は，いずれの群でもイベント数が少なく，統計学的な有意差は認められなかったが，アダリムマブ群の方がプラセボ群よりも長いように思われた。いずれの群でも白内障になるまでの期間（月）の中央値は推定不能であった。

<u>眼圧</u>
プラセボ対照解析対象集団での眼圧の上昇は，アダリムマブ群及びプラセボ群のどちらも同程度であった。眼圧（症状の悪い方の眼）のベースライン（0 – ≤ 30 mmHg）から > 30 mmHg への増加は，アダリムマブ群では 5 例，プラセボ群では 3 例に認められた。眼圧（症状の良い方の眼）のベースライン（0 – ≤ 30 mmHg）から > 30 mmHg への増加は，アダリムマブ群では 1 例，プラセボ群では 2 例に認められた。
基本語の眼圧上昇を発現した被験者は，アダリムマブ群が 9 例（3.6%，5.4 件/100 人年），プラセボ群が 4 例

（1.6%，3.3 件/100 人年）であった。いずれの事象も重症度は軽度または中等度であった。アダリムマブ又はプラセボと関連ありと判断された事象はなく，大部分（アダリムマブ群が 9 例中 5 例，プラセボ群が 4 例中 3 例）がプレドニゾンと多分関連あり又は関連ありと判断された。

1 例（症例番号 1300208）が眼圧上昇の有害事象により治験薬の投与を中止した。また，1 例（症例番号 2400351）は投与 334 日目に重篤な眼圧上昇を発現した。この事象は中等度で，治験薬との因果関係「多分関連なし」と判断された。

水晶体の混濁

水晶体核の混濁，水晶体皮質の混濁，後嚢下の混濁の各グレードのベースラインからの変動は全般的に特に大きくなかった。

プラセボ対照解析対象集団では，少なくとも片眼での水晶体混濁（3 ヵ所のうちの少なくとも 1 ヵ所）がベースラインから最大で 2 段階悪化した被験者は，アダリムマブ群が 3 例であり，プラセボ群ではいなかった。

安全性の部分集団解析

性別

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群では，女性の方が男性よりも有害事象（女性 92.9%，男性 79.8%）及びプレドニゾンと関連のある有害事象（51.1%，40.4%）の発現率が高かった。また，感染症の発現率（55.3%，40.4%）も女性の方が男性よりも高かったが，重篤な感染症の発現率（2.1%，3.7%）は同程度であった。全体的な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の発現率と性別には相互作用は認められなかった。重篤な有害事象の発現率に相互作用が認められたが，統計学的に有意な差ではなかった（$P = 0.068$）。

全アダリムマブ解析対象集団では，女性の方が男性よりも感染症（女性 63.7%，男性 53.1%）及び注射部位反応（18.9%，6.7%）の発現率が数値的に高かった。その他の有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，注目すべき有害事象の発現率は女性と男性で同程度であった。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群で，女性の方が男性よりも発現率が高かった有害事象は，ぶどう膜炎（女性 10.6%，男性 4.6%），疲労（13.5%，6.4%），尿路感染（14.2%，0.9%），関節痛（19.9%，9.2%），頭痛（17.7%，4.6%），不眠症（10.6%，2.8%）であった。

年齢

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群では，65 歳以上の重篤な有害事象の発現率（18.2%）は，40 歳未満（8.1%）及び 40 歳以上 65 歳未満（10.1%）に比べ高かった。また，65 歳以上の感染症の発現率（27.3%）は，40 歳未満（54.5%）及び 40 歳以上 65 歳未満（48.1%）に比べ低かった。有害事象の発現率は年齢群が上がるにつれて増加した（40 歳未満 85.9%，40 歳以上 65 歳未満 87.6%，65 歳以上 90.9%）。

全体的な有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の発現率と年齢には相互作用は認められなかった。

全アダリムマブ解析対象集団では，高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は年齢群が上がるにつれて増加した。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群で，40 歳未満で他の年齢群よりも発現率が高かった有害事象は，ぶどう膜炎（40 歳未満 11.1%，40 歳以上 65 歳未満 6.2%，65 歳以上 4.5%）及び鼻咽頭炎（27.3%，13.2%，0%）であった。アダリムマブ群で，40 歳以上 65 歳未満で他の年齢群よりも発現率が高かった有害事象は，疲労（14.7%，7.1%，0%）及び関節痛（19.4%，12.1%，4.5%）であった。

人種

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群では，白人の方が白人以外よりも発現率が高かったのは，感染症（白人 50.3%，白人以外 44.6%），治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象（48.6%，35.4%）及び注射部位反応（14.6%，6.2%）であった。死亡に至った有害事象は白人にのみ発現した。全体的な有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の発現率と人種（白人及び白人以外）には相互作用は認められなかった。ぶどう膜炎と関連した有害事象の発現率に相互作

用が認められたが，統計学的に有意な差ではなかった（$P = 0.073$）。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群では，黒人の方が白人及びアジア人よりもぶどう膜炎と関連した有害事象の発現率が，治験責任医師による報告（黒人 52.9%，白人 30.8%，アジア人 22.6%）及び調整した結果（35.3%，23.8%，19.4%）のいずれでも高かった。アジア人では白人及び黒人に比べ，プレドニゾンに関連した有害事象（アジア人 35.5%，白人 46.5%，黒人 64.7%）及び感染症（38.7%，50.3%，47.1%）の発現率が低かった。また，白人ではアジア人及び黒人に比べ，治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象の発現率（48.6%，25.8%，29.4%）が高かった。その他の人種の部分集団は被験者数が小さすぎたため意味のある比較ができなかった。全体的な有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の発現率と人種には相互作用は認められなかった。

全アダリムマブ解析対象集団では，白人の方が白人以外に比べ，治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象（白人 54.5%，白人以外 44.6%），中止に至った有害事象（17.5%，10.7%），感染症（61.5%，52.9%），注射部位反応（15.2%，9.9%）の発現率が高かった。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群で，白人の方が白人以外よりも発現率が高かった有害事象は，疲労（白人 13.0%，白人以外 3.1%）及び関節痛（17.3%，9.2%）であった。すべての人種間の比較で，白人の方がアジア人及び黒人よりも発現率が高かった有害事象は，眼痛（白人 8.1%，アジア人 0%，黒人 0%），疲労（13.0%，3.2%，0%），頭痛（11.9%，3.2%，5.9%）であった。また，アジア人の方が白人及び黒人よりも発現率が高かった有害事象は不眠症（アジア人 16.1%，白人 5.9%，黒人 0%）であり，発現率が低かった有害事象は関節痛（6.5%，17.3%，11.8%）及び咳嗽（0%，8.1%，5.9%）であった。黒人の方が白人及びアジア人よりも発現率が高かった有害事象は類嚢胞黄斑浮腫（黒人 11.8%，白人 4.3%，アジア人 0%）及びぶどう膜炎（17.6%，7.0%，9.7%）であり，発現率が低かった有害事象は鼻咽頭炎（5.9%，18.9%，16.1%）であった。その他の人種の部分集団は被験者数が小さすぎたため意味のある比較ができなかった。

<u>ぶどう膜炎の病型</u>

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群では，後部ぶどう膜炎及び中間部ぶどう膜炎の部分集団の方が汎ぶどう膜炎の部分集団よりも全体的な有害事象（後部ぶどう膜炎 92.4%，中間部ぶどう膜炎 90.5%，汎ぶどう膜炎 82.7%）及びアダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上の有害事象（55.7%，52.4%，35.4%）の発現率が高かった。中間部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団と比較して，後部ぶどう膜炎の部分集団では，重篤な有害事象，高度の有害事象，アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上の重篤な有害事象，アダリムマブの投与中止に至った有害事象，プレドニンとの因果関係「多分関連あり」以上の有害事象の発現率が高かった。治験責任医師の報告によるぶどう膜炎と関連した有害事象の発現率に統計学的に有意な相互作用が認められた（$P = 0.024$）。後部ぶどう膜炎の 2 例及び汎ぶどう膜炎の 1 例が死亡した。死亡に至った有害事象は，後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の各 1 例に発現した。治験依頼者の医学専門家の判断によるぶどう膜炎と関連した有害事象の発現率は，ぶどう膜炎の 3 病型で同様であった。

アダリムマブ群の特に注目すべき有害事象について，後部ぶどう膜炎の部分集団では中間部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団よりも感染症（後部ぶどう膜炎 58.2%，中間部ぶどう膜炎 42.9%，汎ぶどう膜炎 44.9%）及び重篤な感染症（5.1%，0%，2.4%）の発現率が高かった。後部ぶどう膜炎の部分集団でレジオネラ感染が 1 例，口腔カンジダが 2 例に発現した。結核は後部ぶどう膜炎の部分集団で 2 例（活動性及び潜在性が各 1 例），汎ぶどう膜炎の部分集団で 3 例（いずれも潜在性）に発現した。後部ぶどう膜炎の部分集団の 3 例及び汎ぶどう膜炎の部分集団の 1 例が悪性腫瘍を発現した。後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団では，中間部ぶどう膜炎の部分集団よりもアレルギー反応（後部ぶどう膜炎 7.6%，汎ぶどう膜炎 6.3%，中間部ぶどう膜炎 2.4%）及びサルコイドーシス（3.8%，2.4%，0%）の発現率が高かった。血液障害は中間部ぶどう膜炎の部分集団の 2 例に発現し，後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団では各 1 例に発現した。中間部ぶどう膜炎の部分集団の 1 例が脱髄疾患を発現した。その他の特に注目すべき有害事象は，3 種類の病型のいずれかに 1 件のみ発現した，又は発現率が病型で違いがなかった。

後部ぶどう膜炎の部分集団で，中間部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団に比べ発現率に 10%超の差があった有害事象は，疲労（後部ぶどう膜炎 17.7%，中間部ぶどう膜炎 9.5%，汎ぶどう膜炎 6.3%）及び関節痛（21.5%，9.5%，12.6%）であった。加えて，後部ぶどう膜炎の部分集団の方が，中間部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団に比べ発現率が高かった有害事象は，類嚢胞黄斑浮腫（6.3%，2.4%，2.4%），視力低下（8.9%，7.1%，0%），鼻咽頭炎（22.8%，16.7%，15.0%）であった。中間部ぶどう膜炎の部分集団では，後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団よりも注射部位疼痛の発現率が高かった（中間部ぶどう膜炎

9.5%，後部ぶどう膜炎 1.3%，汎ぶどう膜炎 3.9%）。

プラセボ対照解析対象集団のプラセボ群では，後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団の方が中間部ぶどう膜炎の部分集団よりも全体的な有害事象（後部ぶどう膜炎 83.8%，汎ぶどう膜炎 81.0%，中間部ぶどう膜炎 74.1%），アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上の有害事象（43.2%，31.4%，33.3%），中止に至った有害事象（8.1%，4.1%，1.9%），治験責任医師の報告によるぶどう膜炎と関連した有害事象（28.4%，29.8%，13.0%），治験依頼者の医学専門家の評価によるぶどう膜炎と関連した有害事象（25.7%，20.7%，13.0%）の発現率が高かった。ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，プラセボ群で死亡した被験者はいなかった。

プラセボ群の特に注目すべき有害事象について，後部ぶどう膜炎の部分集団では中間部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団よりも感染症（後部ぶどう膜炎 44.6%，中間部ぶどう膜炎 40.7%，汎ぶどう膜炎 28.1%）の発現率が高かった。汎ぶどう膜炎の部分集団で 1 例が結核（潜在性）を発現した。中間部ぶどう膜炎及び後部ぶどう膜炎の部分集団では，汎ぶどう膜炎の部分集団によりもアレルギー反応（中間部ぶどう膜炎 7.4%，後部ぶどう膜炎 6.8%，汎ぶどう膜炎 3.3%）の発現率が高かった。皮膚以外の血管炎が後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団の各 1 例に，サルコイドーシスが中間部ぶどう膜炎の部分集団の 2 例に発現した。その他の特に注目すべき有害事象は，3 種類の病型のいずれかに 1 件のみ発現した，又は発現率が病型で違いがなかった。

後部ぶどう膜炎の部分集団で，中間部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団に比べ発現率に 10%超の差があった有害事象は鼻咽頭炎（後部ぶどう膜炎 21.6%，中間部ぶどう膜炎 14.8%，汎ぶどう膜炎 5.8%）であった。加えて，後部ぶどう膜炎の部分集団の方が，中間部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団に比べ発現率が高かった有害事象は疲労（12.2%，5.6%，4.1%）であった。

全アダリムマブ解析対象集団では，後部ぶどう膜炎及び中間部ぶどう膜炎の部分集団の方が汎ぶどう膜炎の部分集団よりも，全体的な有害事象（後部ぶどう膜炎 92.7%［774.8 件/100 人年］，中間部ぶどう膜炎 96.7%［569.6 件/100 人年］，汎ぶどう膜炎 88.5%［506.2 件/100 人年］）及びアダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上の有害事象（56.9%［190.6 件/100 人年］，55.6%［127.6 件/100 人年］，47.4%［93.3 件/100 人年］）の発現率が高かった。後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団と比べ，中間部ぶどう膜炎の部分集団で発現率が高かったのは，重篤な有害事象，アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上の重篤な有害事象，プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上の重篤な有害事象，中止に至った有害事象であった。後部ぶどう膜炎の 2 例及び汎ぶどう膜炎の 1 例が死亡した。死亡に至った有害事象は，後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の各 1 例に発現した。後部ぶどう膜炎の部分集団では，中間部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団よりも，治験責任医師の報告によるぶどう膜炎と関連した有害事象（43.1%［82.8 件/100 人年］，48.9%［86.3 件/100 人年］，48.7%［77.1 件/100 人年］），治験依頼者の医学専門家の評価によるぶどう膜炎と関連した有害事象（32.1%［44.9 件/100 人年］，50.0%［69.9 件/100 人年］，44.0%［57.8 件/100 人年］）の発現率が低かった。

特に注目すべき有害事象について，後部ぶどう膜炎の部分集団では中間部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団よりも感染症（後部ぶどう膜炎 64.2%，中間部ぶどう膜炎 57.8%，汎ぶどう膜炎 56.8%）及び悪性腫瘍（4.4%，3.3%，1.3%）の発現率が高かった。結核が中間部ぶどう膜炎の部分集団の 4 例，後部ぶどう膜炎の部分集団の 7 例，汎ぶどう膜炎の部分集団の 8 例に発現した。ほとんどの結核は潜在性であった。また，悪性腫瘍が中間部ぶどう膜炎の部分集団の 3 例，後部ぶどう膜炎の部分集団の 6 例，汎ぶどう膜炎の部分集団の 3 例に，寄生虫感染症が汎ぶどう膜炎の部分集団の 2 例に発現した。後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団では，中間部ぶどう膜炎の部分集団よりもアレルギー反応（後部ぶどう膜炎 9.5%，汎ぶどう膜炎 6.8%，中間部ぶどう膜炎 3.3%）及びサルコイドーシス（2.9%，1.7%，0%）の発現率が高かった。また，中間部ぶどう膜炎の部分集団では，後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団よりも注射部位反応（中間部ぶどう膜炎 20.0%，後部ぶどう膜炎 14.6%，汎ぶどう膜炎 11.1%）の発現率が高かった。

後部ぶどう膜炎の部分集団で，中間部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団に比べ発現率に 10%超の差があった有害事象はぶどう膜炎（後部ぶどう膜炎 13.9%，中間部ぶどう膜炎 16.7%，汎ぶどう膜炎 25.2%）であった。加えて，後部ぶどう膜炎の部分集団の方が，中間部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の部分集団に比べ発現率が高かった有害事象は関節痛（23.4%，14.4%，15.0%）であった。

脱髄疾患が 3 例，多発性硬化症が 1 例，視神経炎が 2 例に発現した。視神経炎を発現した 2 例の病型は後部ぶどう膜炎であり，MRI の所見では脳の中枢神経系に脱髄性の障害はなかった。上記の計 6 例の病型は中間部ぶどう膜炎が 3 例，後部ぶどう膜炎が 2 例，汎ぶどう膜炎が 1 例であった。脱髄疾患を発現した 1 例を除き，

いずれの被験者にも特発性ぶどう膜炎の病歴があった。

黄斑浮腫

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群では，黄斑浮腫なしの部分集団の方が黄斑浮腫ありの部分集団よりも高度の有害事象（黄斑浮腫なしの部分集団 12.4%，黄斑浮腫ありの部分集団 5.9%），重篤な有害事象（12.4%，4.4%），治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の重篤な有害事象（5.1%，0%），中止に至った有害事象（11.2%，4.4%），感染症（53.9%，35.3%），重篤な感染症（3.9%，0%）の発現率が高かった。黄斑浮腫の有無により全体的な有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の相互作用は認められなかった。

全アダリムマブ解析対象集団では，黄斑浮腫なしの部分集団の方が黄斑浮腫ありの部分集団よりも，治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象（黄斑浮腫なしの部分集団 54.8%，黄斑浮腫ありの部分集団 45.8%）の発現率が高く，ぶどう膜炎と関連した有害事象（38.9%，51.7%）の発現率が低かった。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群で，黄斑浮腫ありの部分集団の方が黄斑浮腫なしの部分集団よりも発現率が高かった有害事象は類嚢胞黄斑浮腫（黄斑浮腫ありの部分集団 8.8%，黄斑浮腫なしの部分集団 2.2%），黄斑浮腫なしの部分集団の方が黄斑浮腫ありの部分集団よりも発現率が高かった有害事象は頭痛（黄斑浮腫なしの部分集団 15.2%，黄斑浮腫ありの部分集団 4.4%）であった。

地域

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群では，北米の部分集団の方が欧州，日本，その他の地域の部分集団よりも，治験依頼者の医学専門家の評価によるぶどう膜炎と関連した有害事象の発現率（北米 36.0%，欧州 19.0%，日本 12.5%，その他の地域 22.9%）が高かった。また，日本の部分集団の方が北米，欧州，その他の地域の部分集団よりも治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象の発現率（日本 16.7%，北米 41.3%，欧州 50.9%，その他の地域 54.3%）が低かった。地域別による全体的な有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の相互作用は認められなかった。地域別による治験依頼者の医学専門家の評価によるぶどう膜炎と関連した有害事象の発現率には相互作用が認められた（$P = 0.071$）。

全アダリムマブ解析対象集団でも同様の結果が認められた。結核及び潜在性結核の発現率は欧州（結核 5.8%，潜在性結核 4.9%）及びその他の地域（6.8%，6.8%）の被験者の方が，北米（2.0%，2.0%）及び日本（0%，0%）の被験者よりも高かった。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群で，北米の被験者の方が欧州，日本，その他の地域の被験者よりも発現率が高かった有害事象は，ぶどう膜炎（北米 16.0%，欧州 4.3%，日本 4.2%，その他の地域 5.7%）及び眼痛（12.0%，5.2%，0%，8.6%）であった。欧州の被験者の方が北米，日本，その他の地域の被験者よりも発現率が高かった有害事象は，疲労（欧州 18.1%，北米 6.7%，日本 0%，その他の地域 0%）及び関節痛（20.7%，13.3%，4.2%，8.6%）であった。

M10-877 試験及び M10-880 試験では，日本人患者を対象としたサブ試験をそれぞれ別途実施した。日本のサブ試験は，非感染性のぶどう膜炎に対してアダリムマブを投与した日本人患者及び非日本人患者の有効性及び安全性の結果の比較可能性を検討することを目的とした。

ベースラインでの免疫抑制剤の使用

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群では，ベースラインでの免疫抑制剤の使用ありの部分集団の方が使用なしの部分集団よりも，有害事象（使用あり 93.5%，使用なし 83.5%），治験薬と関連のある有害事象（54.3%，39.9%），感染症（55.4%，44.9%）の発現率が高かった。ベースラインでの免疫抑制剤の使用の有無別による全体的な有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の相互作用は認められなかった。

全アダリムマブ解析対象集団でも同様の結果が認められた。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群で，ベースラインでの免疫抑制剤の使用ありの部分集団の方が使用なしの部分集団よりも発現率が高かった有害事象は上気道感染（使用あり 14.1%，使用なし 1.3%）であった。

ベースラインでのアザチオプリンの使用

プラセボ対照解析対象集団でベースライン時にアザチオプリンを使用していたのは少数（アダリムマブ群 7 例，プラセボ群 15 例）であった。ベースラインでのアザチオプリンの使用ありの部分集団の方が使用なしの部分集団よりも，治験薬と関連のある有害事象（使用あり 57.1%，使用なし 44.9%），プレドニゾンと関連のある有害事象（71.4%，45.7%），高度の有害事象（28.6%，9.9%），重篤な有害事象（14.3%，9.9%）の発現率が高く，全般的な有害事象（71.4%，87.7%），ぶどう膜炎と関連のある有害事象（0%，24.7%）の発現率が低かった。ベースラインでのアザチオプリンの使用の有無別による全体的な有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の相互作用は認められなかった。

全アダリムマブ解析対象集団でも同様の結果が認められた。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群で，ベースラインでのアザチオプリンの使用ありの部分集団の方が使用なしの部分集団よりも発現率が高かった有害事象は疲労（使用あり 28.6%，使用なし 9.9%），鼻咽頭炎（28.6%，17.3%），上気道感染（14.3%，5.8%），背部痛（14.3%，7.4%），咳嗽（14.3%，7.0%），発現率が低かった有害事象は眼痛（0%，7.4%），ぶどう膜炎（0%，8.2%），不眠症（0%，7.4%）であった。

なお，ベースライン時にアザチオプリンを使用していた被験者が少数であったことから，上記の結果の重要性は不明であった。

ベースラインでのシクロスポリンの使用

プラセボ対照解析対象集団でベースライン時にシクロスポリンを使用していたのは限定的（アダリムマブ群 26 例，プラセボ群 15 例）であった。ベースラインでのシクロスポリンの使用ありの部分集団の方が使用なしの部分集団よりも，プレドニゾンと関連のある有害事象（使用あり 30.8%，使用なし 48.2%），治験責任医師の報告によるぶどう膜炎と関連のある有害事象（19.2%，32.1%），注射部位反応（3.8%，13.4%）の発現率が低かった。ベースラインでのシクロスポリンの使用の有無別による全体的な有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の相互作用は認められなかった。シクロスポリンの使用の有無別による，治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象の発現率には，統計学的な有意差はなかったが，相互作用が認められた（$P = 0.072$）。

全アダリムマブ解析対象集団では，ベースラインでのシクロスポリンの使用ありの部分集団の方が使用なしの部分集団よりも，治験責任医師の報告によるぶどう膜炎と関連のある有害事象（使用あり 25.0%，使用なし 49.1%）及び治験依頼者の医学専門家の評価によるぶどう膜炎と関連のある有害事象（27.8%，42.8%）の発現率が低かった。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群で，ベースラインでのシクロスポリンの使用ありの部分集団の方が使用なしの部分集団よりも発現率が低かった有害事象は背部痛（0%，8.5%）であった。

なお，ベースライン時にシクロスポリンを使用していた被験者が少数であったことから，上記の結果の重要性は不明であった。

ベースラインでの MTX の使用

プラセボ対照解析対象集団でベースライン時に MTX を使用していたのは限定的（アダリムマブ群 30 例，プラセボ群 29 例）であった。ベースラインでの MTX の使用ありの部分集団の方が使用なしの部分集団よりも，全般的な有害事象（使用あり 93.3%，使用なし 86.4%），治験薬と関連のある有害事象（53.3%，44.1%）の発現率が高かった。ベースラインでの MTX の使用の有無別による全体的な有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の相互作用は認められなかった。

全アダリムマブ解析対象集団では，ベースラインでの MTX の使用ありの部分集団の方が使用なしの部分集団よりも，全般的な有害事象（使用あり 100%，使用なし 90.0%），治験薬と関連のある有害事象（58.5%，51.1%），感染症（64.2%，58.6%）の発現率が高かった。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群で，ベースラインでの MTX の使用ありの部分集団の方が使用なしの部分集団よりも発現率が高かった有害事象はインフルエンザ（6.7%，0.9%），上気道感染（13.3%，5.0%），関節痛（23.3%，4.1%），発現率が低かった有害事象は鼻咽頭炎（13.3%，18.2%）及び不眠症（0%，8.2%）であった。

なお，ベースライン時に MTX を使用していた被験者が少数であったことから，上記の結果の重要性は不明であった。

ベースラインでのミコフェノール酸モフェチル（又は同等薬）の使用

プラセボ対照解析対象集団でベースライン時にミコフェノール酸モフェチル（又は同等薬）を使用していたのは限定的（アダリムマブ群29例，プラセボ群36例）であった。ベースラインでのミコフェノール酸モフェチル（又は同等薬）の使用ありの部分集団の方が使用なしの部分集団よりも，全般的な有害事象（使用あり100%，使用なし85.5%），治験薬と関連のある有害事象（65.5%，42.5%），プレドニゾンと関連のある有害事象（62.1%，44.3%），中止に至った有害事象（17.2%，8.1%），治験依頼者の医学専門家の評価によるぶどう膜炎と関連した有害事象（34.5%，22.6%）の発現率が高かった。また，感染症の発現率も使用ありの部分集団の方が高かった（69.0%，46.2%）が，重篤な感染症の発現率（3.4%，2.7%）は同程度であった。ベースラインでのミコフェノール酸モフェチル（又は同等薬）の使用の有無別による全体的な有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の相互作用は認められなかった。ミコフェノール酸モフェチル（又は同等薬）の使用の有無別による，プレドニゾンと関連のある有害事象の発現率には統計学的に有意な相互作用が認められた（$P = 0.019$）。

全アダリムマブ解析対象集団では，ベースラインでのミコフェノール酸モフェチル（又は同等薬）の使用ありの部分集団の方が使用なしの部分集団よりも，プレドニンと関連のある有害事象（使用あり33.3%，使用なし24.6%），中止に至った有害事象（22.2%，14.9%），感染症（66.7%，58.3%），重篤な感染症（11.1%，5.1%）の発現率が高かった。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群で，ベースラインでのミコフェノール酸モフェチル（又は同等薬）の使用ありの部分集団の方が使用なしの部分集団よりも発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎（27.6%，16.3%），上気道感染（20.7%，4.1%），不眠症（13.8%，6.3%）であった。

なお，ベースライン時にミコフェノール酸モフェチル（又は同等薬）を使用していた被験者が少数であったことから，上記の結果の重要性は不明であった。

ベースラインでのタクロリムスの使用

ベースラインでタクロリムスの使用した被験者はいなかった。

ベースラインでのプレドニゾン経口剤の使用

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群では，ベースラインでのプレドニゾン経口剤の使用量が20 mg/日以下の部分集団の方が20 mg/日超の部分集団よりも，全般的な有害事象（20 mg/日以下91.7%，20 mg/日超83.8%），治験薬と関連のある有害事象（55.6%，37.3%），注射部位反応（16.7%，9.2%）の発現率が高かった。また，感染症の発現率も20 mg/日以下の部分集団の方が高かった（55.6%，43.7%）が，重篤な感染症の発現率（1.9%，3.5%）は同程度であった。ベースラインでのプレドニゾン経口剤の使用量別による全体的な有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の相互作用は認められなかった。プレドニゾン経口剤の使用量別による，アレルギー反応の発現率には統計学的に有意な相互作用が認められた（$P = 0.048$）。

全アダリムマブ解析対象集団では，ベースラインでのプレドニゾン経口剤の使用量が20 mg/日以下の部分集団の方が20 mg/日超の部分集団よりも，治験薬と関連のある有害事象（20 mg/日以下56.5%，20 mg/日超48.7%）及び注射部位反応（16.8%，11.7%）の発現率が高く，治験責任医師の報告によるぶどう膜炎と関連のある有害事象（37.7%，53.8%）及び治験依頼者の医学専門家の評価によるぶどう膜炎と関連のある有害事象（30.9%，49.1%）の発現率が低かった。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群で，ベースラインでのプレドニゾン経口剤の使用量が20 mg/日以下の部分集団の方が20 mg/日超の部分集団よりも発現率が高かった有害事象は関節痛（24.1%，8.5%），発現率が低かった有害事象はぶどう膜炎（4.6%，10.6%）であった。

最後の再燃時のプレドニゾンの用量

プラセボ対照解析対象集団では，最後の再燃時にプレドニゾンの使用量が15 mg/日以上であった被験者は，15 mg/日未満であった被験者よりも少なかった。最後の再燃時のプレドニゾンの使用量は，15 mg/日以上30 mg/日未満が79例，30 mg/日以上が49例であり，15 mg/日未満は371例であった。最後の再燃時のプレドニゾンの使用量が15 mg/日未満の部分集団の方が，15 mg/日以上30 mg/日未満及び30 mg/日以上の部分集団よりも，

全般的な有害事象（15 mg/日未満 90.8%，15 mg/日以上 30 mg/日未満 74.4%，30 mg/日以上 80.8%），治験薬と関連のある有害事象（50.3%，30.8%，30.8%），プレドニゾンと関連のある有害事象（49.7%，33.3%，42.3%）の発現率が高かった。また，15 mg/日以上 30 mg/日未満の部分集団の方が，15 mg/日未満及び 30 mg/日以上の部分集団よりも，治験責任医師の報告によるぶどう膜炎と関連のある有害事象（15 mg/日以上 30 mg/日未満 15.4%，15 mg/日未満 34.1%，30 mg/日以上 30.8%）及び治験依頼者の医学専門家の評価によるぶどう膜炎と関連のある有害事象（7.7%，27.6%，23.1%）の発現率が低く，30 mg/日以上の部分集団の方が，15 mg/日未満及び 15 mg/日以上 30 mg/日未満の部分集団よりも感染症（30 mg/日以上 23.1%，15 mg/日未満 52.4%，15 mg/日以上 30 mg/日未満 48.7%）の発現率が低かった。最後の再燃時のプレドニゾンの使用量別による全体的な有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象の相互作用は認められなかった。最後の再燃時のプレドニゾンの使用量別による有害事象の発現率に統計学的に有意な相互作用が認められたのは，治験依頼者の医学専門家の評価によるぶどう膜炎と関連のある有害事象（$P = 0.003$）及び感染症（$P = 0.006$）であった。また，治験責任医師の報告によるぶどう膜炎と関連のある有害事象にも相互作用が認められたが，統計学的な有意差はなかった（$P = 0.053$）。

全アダリムマブ解析対象集団では，最後の再燃時のプレドニゾンの使用量が 15 mg/日未満の部分集団の方が，15 mg/日以上 30 mg/日未満及び 30 mg/日以上の部分集団よりも，高度の有害事象（15 mg/日未満 15.9%，15 mg/日以上 30 mg/日未満 20.5%，30 mg/日以上 22.2%）の発現率が低かった。中止に至った有害事象の発現率は，ベースライン時のプレドニゾンの使用量が増加するにつれて高くなった。

プラセボ対照解析対象集団では，最後の再燃時のプレドニゾンの使用量が 15 mg/日以上 30 mg/日未満の部分集団の方が，15 mg/日未満及び 30 mg/日以上の部分集団よりもぶどう膜炎（15 mg/日以上 30 mg/日未満 2.6%，15 mg/日未満 8.1%，30 mg/日以上 15.4%）の発現率が高く，頭痛（7.7%，12.4%，15.4%）の発現率が低かった。また，30 mg/日以上の部分集団の方が，15 mg/日未満及び 15 mg/日以上 30 mg/日未満の部分集団よりも疲労（30 mg/日以上 19.2%，15 mg/日未満 9.2%，15 mg/日以上 30 mg/日未満 10.3%）の発現率が高かった。

なお，最後の再燃時にプレドニゾンの使用量が 15 mg/日以上であった被験者が限定的であったことから，上記の結果（特に感染症及びぶどう膜炎に認められた一貫しない結果）の重要性は不明であった。

<u>全身性副腎皮質ステロイドの使用</u>

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群では，治験実施計画書で規定されたプレドニゾンの減量後に全身性副腎皮質ステロイドの使用ありの部分集団の方が，使用なしの部分集団よりもプレドニゾンに関連した有害事象（使用あり 51.1%，使用なし 40.4%），治験責任医師の報告によるぶどう膜炎と関連のある有害事象（35.5%，24.8%），治験依頼者の医学専門家の評価によるぶどう膜炎と関連のある有害事象（27.0%，20.2%）の発現率が高かった。全身性副腎皮質ステロイドの使用の有無別による全体的な有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の相互作用は認められなかった。

全アダリムマブ解析対象集団では，治験実施計画書で規定されたプレドニゾンの減量後に全身性副腎皮質ステロイドの使用ありの部分集団の方が，使用なしの部分集団よりも高度の有害事象（使用あり 21.3%，使用なし 11.0%），重篤な有害事象（20.9%，14.3%），治験責任医師の報告によるぶどう膜炎と関連のある有害事象（56.7%，32.4%），治験依頼者の医学専門家の評価によるぶどう膜炎と関連のある有害事象（50.4%，28.0%）の発現率が高かった。また，感染症の発現率も使用ありの部分集団の方が高かった（64.2%，51.6%）が，重篤な感染症の発現率（6.0%，5.5%）は同程度であった。

プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群で，治験実施計画書で規定されたプレドニゾンの減量後に全身性副腎皮質ステロイドの使用ありの部分集団の方が，使用なしの部分集団よりも発現率が高かった有害事象はぶどう膜炎（10.6%，4.6%）であった。眼痛の発現率は，アダリムマブ群でプレドニゾンの減量後に全身性副腎ステロイドを使用ありの部分集団の方が，使用なしの部分集団よりも低かった（5.0%，10.1%）。

結論：

安全性に関する併合解析の要約で得られた安全性の結論は以下の通りであった。

- プラセボ対照解析対象集団での安全性プロファイルはアダリムマブとプラセボで同程度であった。
  - 有害事象の発現率及び大部分の個々の有害事象の発現頻度は，アダリムマブ群（87.2%）の方がプラセボ群（80.4%）よりも高かった。ただし，曝露期間で調整した有害事象の発現頻度はアダリムマブ群（955.9 件/100 人年）とプラセボ群（958.6 件/100 人年）で同程度であった。アダリムマブ群とプ

ラセボ群で共に発現率が 10%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎，関節痛，頭痛，疲労であった。

- 先行する 2 試験のアダリムマブ群に認められた有害事象の発現率は，M11-327 試験でアダリムマブの曝露期間が長くなっても増加しなかった。
- 治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連あり」以上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）よりも高かった。
- 大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率はアダリムマブ群（10.4%）の方がプラセボ群（7.6%）よりも高かったが，曝露期間で調整した発現頻度は同程度であった（23.6 件/100 人年及び 25.9 件/100 人年）。
- 重篤な有害事象がアダリムマブ群の 10.0%，プラセボ群の 6.4%に発現した。
- 中止に至った有害事象がアダリムマブ群の 9.2%，プラセボ群の 4.8%に発現した。
- アダリムマブを投与された被験者のうち，3 例が死亡した。いずれも治験責任医師によりアダリムマブとの関連性はないと判断された。

- 特に注目すべき有害事象は，アダリムマブの安全性プロファイルと一致した，又はぶどう膜炎の原疾患で予期できないものではなかった。
  - プラセボ対照解析対象集団での感染症の発現率は，アダリムマブ群が 48.8%，プラセボ群が 35.6%であった。ただし，曝露期間で調整した有害事象の発現頻度はアダリムマブ群（146.9 件/100 人年）とプラセボ群（143.6 件/100 人年）で同程度であった。感染症の大部分の重症度は軽度又は中等度であり，多くの事象が治験薬との因果関係「多分関連あり」以上と判断された。重篤な感染症がアダリムマブ群の 7 例（2.8%）及びプラセボ群の 4 例（1.6%）に発現した。
  - プラセボ対照解析対象集団では，アダリムマブの 1 例に活動性結核が発現した。プラセボ群では発現しなかった。アダリムマブ群の 4 例（1.6%）及びプラセボ群の 1 例（0.4%）で結核菌群検査陽性が認められた。全アダリムマブ解析対象集団では，重篤な活動性結核が 2 例（0.3 件/100 人年）に，潜在性結核を示すツベルクリン検査陽性が 17 例に認められた。潜在性結核の 17 例に活動性結核は発現しなかった。結核菌群検査陽性が認められた 12 例中 10 例では，52 週目に行われた治験実施計画書に規定された再検査で陽転が検出された。残りの 2 例（症例番号 1070102 及び 1201303）は結核の予防投与を行い M10-877 試験に登録された。
  - プラセボ対照解析対象集団では，アダリムマブの 4 例に各 1 件の悪性腫瘍が発現した。全アダリムマブ解析対象集団では 12 例に悪性腫瘍が発現した。基底細胞がんを発現した 3 例を除き，各被験者に発現した悪性腫瘍は，アダリムマブとの因果関係「関連あり」と判断された多形性膠芽腫を含め，すべて異なる種類であった。膠芽腫を除き，発現した悪性腫瘍はアダリムマブの添付文書に既に掲載済み（例：基底細胞がん）である，又は治験依頼者によりアダリムマブとの因果関係はないと判断された。ただし，それぞれの癌腫の報告数が少なかったため，因果関係の評価は困難であった。
  - プラセボ対照解析対象集団では，アダリムマブ群の 6.0%及びプラセボ群の 5.2%にアレルギー反応が発現した。
  - プラセボ対照解析対象集団では，アダリムマブ群の 6 例及びプラセボ群の 2 例にサルコイドーシスが発現した。全アダリムマブ解析対象集団では，8 例がサルコイドーシスを発現し，そのうち 5 件のサルコイドーシスは基礎疾患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では，6 例が脱髄疾患，多発性硬化症，視神経炎を発現した。合計 6 件の有害事象のうち 2 件は視神経炎であり，後部ぶどう膜炎の 2 例に発現した。これら 2 例の脳の MRI では脱髄障害は認められなかった。視神経炎の 2 例中 1 例は，ベースライン時にベーチェット病に関連したぶどう膜炎の病歴がある被験者で，乳頭炎の発現時に基本語で「視神経炎」とコードされた。この被験者では異なる病因が視神経炎の根底にある可能性がある。もう 1 例の視神経炎では，2 年間の追跡調査中に MRI や臨床所見で脳の脱髄障害は認められなかった。その他の 4 件（3 件が脱髄疾患，1 件が多発性硬化症とコードされた）のうち，3 件は中間部ぶどう膜炎の被験者に，1 件は汎ぶどう膜炎の被験者に発現した。視神経炎を発現したベーチェット病の被験者を除き，すべての被験者のベースラインでのぶどう膜炎は特発性であった。
  - 注射部位反応がアダリムマブ群の 12.4%（39.3 件/100 人年），プラセボ群の 8.8%（19.2 件/100 人

年）に発現した。
  - ぶどう膜炎と関連した有害事象の発現率は，アダリムマブ群が 24.0%（49.6 件/100 人年），プラセボ群 20.8%（65.1 件/100 人年）であった。
- 臨床検査及びバイタルサインの変化は，全般的に重要ではなく，臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。
- 部分集団を用いた有害事象の評価では，臨床的に意味のある重要な差は認められなかった。
- M11-327 試験の 2015 年 4 月 30 日時点までの長期データを含め，全アダリムマブ解析対象集団に発現した有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，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一致した，又はぶどう膜炎の原疾患で予期できないものではなかった。

活動性及び非活動性で非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の被験者に対するアダリムマブの安全性プロファイルは，最新のヒュミラの添付文書に掲載されているように，既承認のアダリムマブの適応で確立された安全性プロファイルと一致していた。ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，新たな安全性のリスクは特定されなかった。脱髄，サルコイドーシス，ぶどう膜炎と関連した有害事象は，ぶどう膜炎の基礎疾患と関連することが知られている。本解析結果の要約で示された安全性データから，活動性及び非活動性で非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の成人患者に対して，アダリムマブによる治療は安全であり，忍容性も良好であると結論付けた。

4-Month Safety Update

治験の標題： 4 ヵ月の安全性情報の更新（4-Month Safety Update，R&D/15/0849）
治験方法及び統計手法： 安全性に関する併合解析（Integrated Summary of Safety［ISS］，R&D/14/0201）の要約には，二重盲検試験 2 試験（M10-877 試験及び M10-880 試験）及び非盲検試験 1 試験（M11-327 試験）の併合解析の結果が含まれている。R&D/14/0201 の併合解析では，M10-877 試験及び M10-880 試験は既に試験が完了していたため完全なデータを用いたが，M11-327 試験は実施中であったため 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータを用いた。したがって，本項（4-Month Safety Update［4 ヵ月の安全性情報の更新］）に記載する結果では，M10-877 試験及び M10-880 試験ではデータの更新はないが，M11-327 試験は 2015 年 8 月 31 日時点のカットオフデータの結果を用いて更新した。 なお，計画等の記載は，更新前の安全性に関する併合解析の要約（R&D/14/0201）と同じであるため，本項には結果及び結論を記載した。
安全性の結果: 2015 年 8 月 31 日時点のカットオフデータを用いた併合解析の結果について，2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータを用いた併合解析の結果との比較を以下に示す。 治験薬の曝露 全アダリムマブ解析対象集団では，曝露期間の平均値が 89.6 週間に増加した。アダリムマブの曝露期間は，48 週間超が 335 例，192 週間超が 38 例であった。全アダリムマブ解析対象集団の累積曝露は 796.9 人年であった。 有害事象 有害事象の分析 ほとんどの有害事象の分類で，有害事象の発現率は増加したが，曝露期間で調整した発現頻度は増加しなかった。全体として，有害事象の発現頻度は 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータを用いた併合解析の結果（594.6 件/100 人年）と比較して，変化しなかった又はわずかに減少した（577.0 件/100 人年）。 発現頻度の高かった有害事象 同じ被験者数で報告対象期間が長くなったため，ほとんどの有害事象の発現率は増加した。しかし，曝露期間で調整した発現頻度は 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータを用いた併合解析の結果と同程度であった。発現率が 10%以上であった有害事象は鼻咽頭炎，ぶどう膜炎，関節痛，頭痛，疲労，尿路感染，上気道感染であった。 有害事象の重症度 発現した有害事象の重症度は，2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータと同様に大部分が軽度又は中等度であった。ほとんどの高度の有害事象は各 1 例にのみ発現した。 有害事象の因果関係 アダリムマブを投与された被験者に発現した有害事象の治験薬との因果関係は 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータと同様に大部分が「多分関連あり」又は「関連あり」であった。最も発現率が高かったアダリムマブと関連のある有害事象は鼻咽頭炎（38 例），プレドニゾンと関連のある有害事象は関節痛，疲労，不眠症（各 12 例）であった。

死亡

2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータ以降，死亡に至った有害事象は発現しなかった。

なお，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後に，下記 2 例の死亡報告があり，規制当局への報告を行った。

- M10-880 試験に登録された 1 例（症例番号 2400950，43 歳，アジア人，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。治験責任医師はこの有害事象を治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。
- M11-327 試験に登録された 1 例（症例番号 1110102，49 歳，白人，女性）がアダリムマブ最終投与後 275 日目（アダリムマブ投与を約 1.5 ヵ月間受けた）にハイグレード B 細胞性バーキット様リンパ腫と診断された。症例は 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。治験責任医師はこの有害事象を治験薬との因果関係「多分関連なし」と判断し，長期の免疫抑制剤使用との関連ありと判断した。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率（19.8%）は 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータ（18.3%）と同程度であった。最も発現率の高かった重篤な有害事象はぶどう膜炎であったが（6 例，1.3%），2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降の発現はなかった。

中止に至った有害事象

最も発現率の高かった中止に至った有害事象は 2014 年 4 月 30 日時点のカットオフデータと同様に結核菌群検査陽性であったが，2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降の発現はなかった。

感染症

2015 年 4 月 30 日時点のカットオフに比べ感染症の発現率は増加したが，曝露期間で調整した発現頻度（102.4 件/100 人年）は 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータを用いた併合解析の結果（105.8 件/100 人年）と同程度であった。発現率が 10%以上であった感染症は鼻咽頭炎，尿路感染，上気道感染であった。

悪性腫瘍

2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，重篤な悪性腫瘍として結腸直腸癌が M11-327 試験に登録された 1 例（症例番号 2400755，47 歳，アジア人，女性）に発現した。この悪性腫瘍はアダリムマブ初回投与後 786 日目に診断された。治験責任医師はこの有害事象を治験薬との因果関係が「多分関連なし」と判断した。

また，M11-327 試験に登録された 1 例（症例番号 1110102，49 歳，白人，女性）がアダリムマブ最終投与後 275 日目（アダリムマブ投与を約 1.5 ヵ月間受けた）にハイグレード B 細胞性バーキット様リンパ腫と診断された。症例は 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。治験責任医師はこの有害事象を治験薬との因果関係が「多分関連なし」と判断した。

アレルギー反応

曝露期間で調整したアレルギー反応の発現頻度（5.4 件/100 人年）は 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータを用いた併合解析の結果（5.5 件/100 人年）と同程度であった。最も発現率が高かったアレルギー反応は 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータを用いた併合解析の結果と同様に過敏症（9 例）であった。2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータ以降，ループス様症候群，血管炎，サルコイドーシスの発現はなかった。

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムを通して，皮膚血管炎，自己免疫性肝炎は発現しなかった。

心血管 / 血管系

2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，重篤な一過性脳虚血発作が 1 例（症例番号 2150152）に発現した。

治験責任医師はこの有害事象を先天性心疾患によるものと判断した。

呼吸器系（間質性肺疾患）
2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，間質性肺疾患は発現しなかった。

胃腸管系
2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，胃腸管系の有害事象は発現しなかった。

皮膚及び皮下組織障害
2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，非重篤な膿疱性乾癬及び乾癬が 2 例に発現した。症例番号 2210653 は 2 件の中等度の膿疱性乾癬を発現した。アダリムマブとの因果関係は，1 件目が「多分関連なし」，2 件目が「多分関連あり」であった。症例番号 2400355 は軽度かつアダリムマブとの因果関係が「多分関連あり」の乾癬を発現した。
ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでアダリムマブを投与された被験者のうち，乾癬の新規発現又は悪化が 4 例に 5 件発現した。
2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，多形性紅斑は発現しなかった。

神経系障害
2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，脱髄障害は発現しなかった。

汎血球減少症を含む血液疾患
2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，血液疾患は発現しなかった。

肝疾患
2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，非重篤かつ軽度の脂肪肝が 1 例（症例番号 1201603）に発現した。治験責任医師はこの有害事象を治験薬との因果関係が「関連なし」と判断した。

アダリムマブに関連した投与過誤
ぶどう膜炎の臨床開発プログラムを通して，アダリムマブに関連した投与過誤は発現しなかった。

注射部位反応
曝露期間で調整した注射部位反応の発現頻度（19.2 件/100 人年）は 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータを用いた併合解析の結果（18.7 件/100 人年）と同程度であった。最も発現率が高かった注射部位反応は注射部位疼痛（19 例）であった。

ぶどう膜炎と関連した有害事象
曝露期間で調整したぶどう膜炎と関連した有害事象の発現頻度（55.0 件/100 人年）は 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータを用いた併合解析の結果（56.4 件/100 人年）と同程度であった。最も発現率が高かったぶどう膜炎と関連した有害事象は 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータを用いた解析結果と同様にぶどう膜炎（102 例）であった。ぶどう膜炎と関連した重篤な有害事象として M10-880 試験でプラセボ群であった 1 例（症例番号 2020266）に網膜剥離が認められ，治験責任医師はこの有害事象を特発性なものと判断した。

臨床検査
2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，全アダリムマブ解析対象集団での血液学的検査，血液生化学検査，

一般尿検査のベースライン値から最終測定値までの変化量の平均は，臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。

2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，全アダリムマブ解析対象集団の血液学的検査，血液生化学検査，一般尿検査では，ベースラインが正常値又は異常高値であった被験者が最終測定値に異常低値へ変動する，又はベースラインが異常低値又は正常値であった被験者が最終測定値に異常高値へ変動する割合は低く，臨床的に意味のある変動とは考えられなかった。

2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，全アダリムマブ群で，血液学的検査及び血液生化学検査が CTC グレード 3 未満から 3 以上へ変動した被験者はいなかった。

2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，全アダリムマブ解析対象集団の肝機能検査結果を見る限り，Hy's law に該当した事象はなかった。

バイタルサイン

2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，全アダリムマブ解析対象集団でのバイタルサインの変化量の平均は，臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。

妊娠

妊娠した 3 例のうち，2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降に 1 例が重篤な妊娠悪阻を発現し，入院した。この有害事象は重症度が高度であり，妊娠と関連があると判断された。

白内障になるまでの期間

2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，全アダリムマブ解析対象集団の白内障になるまでの期間の中央値は，白内障になった被験者が 8%未満であったため推定不能であった。

眼圧

2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，2 例が眼圧上昇（基本語）を新たに発現した。いずれも重篤ではなく，中止には至らなかった。

水晶体の混濁

2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ以降，水晶体核の混濁，水晶体皮質の混濁，後嚢下の混濁の各グレードのベースラインからの変動は全般的に特に大きくなかった。全アダリムマブ解析対象集団で，13 例（3.9%）が少なくとも片眼での水晶体混濁（3 ヵ所のうちの少なくとも 1 ヵ所）がベースラインから最大で 2 段階悪化した。

安全性の部分集団解析

安全性の部分集団解析の結果は，2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータを用いた併合解析の結果から変化はなく，臨床的に意味のある差は認められなかった。

結論：

本項での 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータを用いた併合解析から 4 ヵ月後のカットオフデータを用いた併合解析の結果から，活動性及び非活動性で非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の成人患者に対して，アダリムマブによる治療は安全であり，忍容性も良好であるという結論が更に支持された。

本解析で用いた全アダリムマブ集団の新たな安全性データは，M11-327 試験の 2015 年 8 月 31 日時点のカットオフデータより得た。

全アダリムマブ解析対象集団の累積曝露は 796.9 人年であり，2015 年 4 月 30 日時点のカットオフデータの 721.4 人年から増加した。

重篤な有害事象，中止に至った有害事象を含む全体の有害事象の発現率は 2015 年 4 月 30 日時点のカットオフ

データと同程度であった。ほとんどの有害事象の分類で，有害事象の発現率は増加したが，曝露期間で調整した発現頻度は増加しなかった。全体として，有害事象の発現頻度は2015年4月30日時点のカットオフデータを用いた併合解析の結果（594.6件/100人年）と比較して，変化しなかった又はわずかに減少した（577.0件/100人年）。最も発現率の高かった有害事象は2015年4月30日時点のカットオフデータと同様であった。発現した有害事象の重症度は大部分が軽度又は中等度であり，アダリムマブとの因果関係は大部分が「多分関連あり」又は「関連あり」であった。重篤な有害事象，中止に至った有害事象の発現頻度及び種類は2015年4月30日時点のカットオフデータと明らかな有意な差はなかった。

2015年4月30日時点のカットオフ以降，死亡に至った有害事象の発現はなかった。しかし，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムに参加していた2例に2件の死亡（リンパ腫，肺腺癌の進行）が報告された。いずれも治験実施計画書に規定した70日間の追跡調査期間後に認められたため，臨床データベースには組み込まれなかった。これらの2件の死亡は，AbbVieの市販後の自発報告の規制報告要件に従って処理された。

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでの特に注目すべき有害事象は，引き続き全般的にアダリムマブの既知の安全性プロファイルと一致する，又はぶどう膜炎の基礎疾患で予測可能なものであった。

- 2015年4月30日のカットオフ時に比べ感染症の発現率は増加したが，曝露期間で調整した発現頻度は同程度であった。重篤な感染症の種類と頻度は2015年4月30日時点のカットオフデータと同様であった。活動性又は遅発性の結核の新たな発現はなかった。
- 重篤な結腸直腸癌が非盲検期間中に1例に発現した。
- 2015年4月30日のカットオフ時に比べアレルギー反応の発現率は増加したが，曝露期間で調整した発現頻度は同程度であった。ループス様症候群，血管炎，サルコイドーシスの新規発現はなかった。
- 治験責任医師が先天性心疾患に関連すると判断した重篤な一過性脳虚血発作が1例に発現した。心筋梗塞又は肺塞栓の新規発現はなかった。
- 脱髄疾患の新規発現はなかった。
- 2015年4月30日のカットオフ時に比べ注射部位反応の発現率は増加したが，曝露期間で調整した発現頻度は同程度であった。

2015年4月30日時点のカットオフ以降，臨床検査値及びバイタルサインの変化は全般的に大きくなく，臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。

2015年4月30日時点のカットオフデータを用いた併合解析の安全性の部分集団解析の評価では，臨床的に意味のある差は認められなかった。

活動性及び非活動性で非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の成人被験者に対するアダリムマブの安全性プロファイルは，最新のヒュミラの添付文書に掲載されている既承認のアダリムマブの適応で確立された安全性プロファイルと一致していた。ぶどう膜炎の臨床開発プログラムでは，新たな安全性のリスクは特定されなかった。脱髄，サルコイドーシス，ぶどう膜炎と関連した有害事象は，ぶどう膜炎の基礎疾患と関連することが知られている。2015年4月30日時点のカットオフデータを用いた併合解析により示され，4ヵ月後のカットオフデータを用いた併合解析で確認された安全性データから，活動性及び非活動性で非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の成人患者に対して，アダリムマブによる治療は安全であり，忍容性も良好であると結論付けた。