# イルミア皮下注 100mg シリンジ

## 2.7.4　臨床的安全性

サンファーマ株式会社

# 目次

目次 ..... 2
表一覧 ..... 3
付録一覧 ..... 6
略語及び定義一覧 ..... 11
2.7.4.1　医薬品への曝露 ..... 13
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 13
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 ..... 25
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 32
2.7.4.2　有害事象 ..... 34
2.7.4.2.1　有害事象の解析 - 第 I 相試験 ..... 35
2.7.4.2.2　有害事象の解析– 第 IIb 相試験及び第 III 相試験 ..... 42
2.7.4.2.3　有害事象の解析 - 第 III 相延長試験 ..... 97
2.7.4.2.4　予期される有害事象／因果関係の否定できない有害事象 ..... 135
2.7.4.2.5　有害事象の詳細 ..... 140
2.7.4.3　臨床検査値の評価 ..... 141
2.7.4.3.1　第 I 相試験 ..... 141
2.7.4.3.2　第 IIb 相及び第 III 相試験 ..... 141
2.7.4.4　バイタルサイン，身体所見，及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 142
2.7.4.4.1　第 I 相試験 ..... 142
2.7.4.4.2　第 IIb 相及び第 III 相試験 ..... 142
2.7.4.5　特殊な被験者集団及び状況下における安全性 ..... 143
2.7.4.5.1　内因性要因 ..... 143
2.7.4.5.2　外因性要因 ..... 144
2.7.4.5.3　薬物相互作用 ..... 145
2.7.4.5.4　妊婦及び授乳婦への投与 ..... 146
2.7.4.5.5　過量投与 ..... 149
2.7.4.5.6　薬物乱用 ..... 149
2.7.4.5.7　投与中止及びリバウンド ..... 149
2.7.4.5.8　増量 ..... 166
2.7.4.5.9　日本人集団 ..... 182
2.7.4.6　市販後データ ..... 185
2.7.4.7　考察 ..... 186
2.7.4.8　結論 ..... 193

# 表一覧

表 2.7.4-1　チルドラキズマブ臨床開発計画における臨床試験の概要 ..... 14
表 2.7.4-2　安全性併合解析／報告の方法 ..... 22
表 2.7.4-3　第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析及び第 III 相試験： プラセボ対照安全性併合解析のための有害事象解析方法 ..... 23
表 2.7.4-4　臨床検査値，バイタルサイン，及び ECG の各治験に共通の測定時点の要約 （第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験及び第 III 相延長試験の安全性併合解析） ..... 24
表 2.7.4-5　投与量別のチルドラキズマブ曝露状況_第 I 相試験 - 健康成人集団 1 回以上投与を受けた全被験者 ..... 25
表 2.7.4-6　投与量別のチルドラキズマブ曝露状況_第 I 相試験 - 乾癬患者集団 1 回以上投与を受けた全被験者 ..... 26
表 2.7.4-7　チルドラキズマブの曝露状況第 IIb 相及び第 III 相試験 – ベース試験 1 回以上投与を受けた全被験者 ..... 28
表 2.7.4-8　プラセボの曝露状況 第 IIb 相及び第 III 相試験 – ベース試験 1 回以上投薬された被験者 ..... 29
表 2.7.4-9　エタネルセプトの曝露状況（P011 試験）_（無作為割付けされた全被験者）ベース試験 ..... 30
表 2.7.4-10　チルドラキズマブの曝露状況_第 IIb 相及び第 III 相試験–ベース試験＋延長試験_1 回以上投与を受けた全被験者 ..... 31
表 2.7.4-11　有害事象の要約_第 I 相試験 – 健康成人集団_1 回以上投与を受けた全被験者 ..... 35
表 2.7.4-12　有害事象の要約_第 I 相試験 – 乾癬患者集団_1 回以上に投与を受けた全被験者 ..... 37
表 2.7.4-13　ISR を発現した被験者（発現割合 > 0%） 第 I 相試験 - 健康成人集団_1 回以上投薬された被験者（皮下投与） ..... 41
表 2.7.4-14　有害事象の要約__第 IIb 相及び III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析__1 回以上投薬された被験者 ..... 44
表 2.7.4-15　有害事象の要約 – 曝露期間で調整済み（20 週間の追跡調査に基づく）__第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 46
表 2.7.4-16　有害事象発現被験者（発現割合 ≥ 2%）__第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析__1 回以上投薬された被験者 ..... 48
表 2.7.4-17　有害事象発現被験者（100 人年当たり被験者 ≧ 2 例で発現）__曝露期間で調整済み（20 週間の追跡調査に基づく） 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析__1 回以上投薬された被験者 ..... 50
表 2.7.4-18　治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者（発現割合 ≥ 1%）__第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 54
表 2.7.4-19　重篤な有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）__第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 58
表 2.7.4-20　治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象発現被験者（発現割合 >0% ）_第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者 ..... 62

表 2.7.4-21 治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した被験者（100 人年当たり被験者 > 0 で発現）_曝露期間で調整済み（12 週間の追跡調査に基づく）第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 _ 1 回以上投薬された被験者 .. 64

表 2.7.4-22 治験中止に至った有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 66

表 2.7.4-23 治験中止に至った有害事象発現被験者（100 人年当たり被験者 > 0 で発現）_曝露期間で調整済み（20 週間の追跡調査に基づく） 第 II b 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者 ..... 69

表 2.7.4-24 Tier 1 有害事象発現被験者の解析 第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 72

表 2.7.4-25 判定で確定した複合心血管イベント発現被験者_第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 75

表 2.7.4-26 Tier 1 有害事象発現被験者（100 人年当たり被験者 > 0 で発現）の概要 – 曝露期間で調整済み（20 週間の追跡調査に基づく） 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 77

表 2.7.4-27 判定で確定した複合心血管イベント発現被験者 - 曝露期間で調整済み（20 週間の追跡調査に基づく） 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 80

表 2.7.4-28 Tier 2 有害事象発現被験者の解析 第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 81

表 2.7.4-29 Tier 2 有害事象発現被験者の概要 - 曝露期間で調整済み（20 週間の追跡調査に基づく）_第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 84

表 2.7.4-30 事前に規定の基準に該当する肝機能検査値所見を有する被験者_第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 89

表 2.7.4-31 抗生物質の静脈内投与を要した非重篤な感染症を発現した被験者の一覧表_ 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 92

表 2.7.4-32 救急外来の受診を要する高血圧を発現した被験者の一覧表_第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 94

表 2.7.4-33 有害事象の概要_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析_1 回以上投与をされた被験者 ..... 99

表 2.7.4-34 有害事象発現被験者（発現割合 ≥2%）_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 _1 回以上投薬された被験者 ..... 102

表 2.7.4-35 治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者（発現割合 ≥ 1%）_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 105

表 2.7.4-36 死亡例における有害事象の一覧表_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者 ..... 110

表 2.7.4-37 重篤な有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者 ..... 113

表 2.7.4-38 治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 120

表 2.7.4-39 治験中止に至った有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 123
表 2.7.4-40 Tier 1 有害事象発現被験者の要約_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 126
表 2.7.4-41 判定で確定した複合心血管イベント発現被験者_第 III 相延長試験の安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者 ..... 130
表 2.7.4-42 Tier 2 有害事象発現被験者の概要_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 132
表 2.7.4-43 抗生物質の静脈内投与を要する非重篤な感染症を発現した被験者の一覧表_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 134
表 2.7.4-44 有害事象発現被験者（1 つ以上のチルドラキズマブ投与群で発現割合 ≥ 1%，かつプラセボ群より高い発現割合） 第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者 ..... 137
表 2.7.4-45 有害事象の要約（1 回以上投薬された被験者） Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群であった被験者 ..... 150
表 2.7.4-46 有害事象の要約（1 回以上投薬された被験者） Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群であった被験者 ..... 151
表 2.7.4-47 特に注目すべき有害事象を発現した被験者（発現割合 > 5%）（1 回以上投薬された被験者） Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群であった被験者 ..... 152
表 2.7.4-48 特に注目すべき有害事象発現被験者（発現割合 ≥ 5%）（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群であった被験者 ..... 156
表 2.7.4-49 治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群であった被験者 ..... 158
表 2.7.4-50 治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群であった被験者 ..... 160
表 2.7.4-51 重篤な有害事象発現被験者（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群であった被験者 ..... 162
表 2.7.4-52 重篤な有害事象発現被験者（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群であった被験者 ..... 163
表 2.7.4-53 治験中止に至った有害事象発現被験者（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群であった被験者 ..... 165
表 2.7.4-54 治験中止に至った有害事象発現被験者（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群であった被験者 ..... 166
表 2.7.4-55 有害事象の要約_第 III 相試験：PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者 ..... 168
表 2.7.4-56 有害事象発現被験者（発現割合 ≥2%）_第 III 相試験：PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者 ..... 170
表 2.7.4-57 治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者（発現割合 ≥1%）_第 III 相試験：PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 175
表 2.7.4-58 重篤な有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 III 相試験：PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者 ..... 178

表 2.7.4-59 治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 III 相試験：PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 179
表 2.7.4-60 投与中止に至った有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 III 相試験：PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者 ..... 181
表 2.7.4-61 第 IIb 相及び第 III 相試験で最も多くみられた感染症 ..... 187

## 付録一覧

付録 2.7.4-1 被験者の特性 第 I 相試験 無作為割付けされた全被験者
付録 2.7.4-2 集団別のチルドラキズマブへの暴露状況 (第 I 相試験) 集団別の MK-3222 への暴露状況
付録 2.7.4-3 集団別のプラセボへの暴露状況 第 I 相試験 集団別のプラセボへの暴露状況
付録 2.7.4-4 投与群別の被験者特性 第 I 相試験 - 健常人集団 1 回以上投与された全被験者
付録 2.7.4-5 投与群別の被験者特性 第 I 相試験 - 乾癬患者集団 1 回以上投与された全被験者
付録 2.7.4-6 被験者特性 第 IIb 相及び第 III 相試験のベース試験 無作為割付けされた全被験者
付録 2.7.4-7 被験者の既往歴 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 IIb 相及び第 III 相試 無作為割付けされた全被験者
付録 2.7.4-8 特定の併用薬を使用した被験者 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 IIb 相及び第 III 相試験のベース試験 実際に投薬を受けた全被験者
付録 2.7.4- 9 投与群別に特に注目すべき有害事象を発現した被験者 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 I 相試験 - 健常人集団 1 回以上投与された全被験者
付録 2.7.4-10 投与量別に特に注目すべき有害事象を発現した被験者 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 I 相試験 - 健常人集団 1 回以上投与された全被験者
付録 2.7.4-11 投与群別に治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 I 相試験 - 健常人集団 1 回以上投与された全被験者
付録 2.7.4-12 投与量別に治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 I 相試験 - 健常人集団 1 回以上投与された全被験者
付録 2.7.4-13 投与群別に特に注目すべき有害事象を発現した被験者 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 I 相試験 - 乾癬患者集団 1 回以上投与された全被験者
付録 2.7.4-14 投与量別に特に注目すべき有害事象を発現した被験者 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 I 相試験 - 乾癬患者集団 1 回以上投与された全被験者
付録 2.7.4-15 投与群別に治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 I 相試験 - 乾癬患者集団 1 回以上投与された全被験者
付録 2.7.4-16 投与量別に治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 I 相試験 - 乾癬患者集団 1 回以上投与された全被験者

付録 2.7.4-17 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表 第 I 相試験 - 健常人集団

付録 2.7.4-18 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表 (第 I 相試験) 乾癬患者集団

付録 2.7.4-19 治験中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧表 (第 I 相試験) 健常人集団

付録 2.7.4-20 治験中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧表 (第 I 相試験) 乾癬患者集団

付録 2.7.4-21 注射部位反応を発現した被験者の一覧表（第 I 相試験）健常人集団 実際に投薬を受けた被験者（皮下投与）

付録 2.7.4-22 ADA 発現有無別の注射部位反応の統合要約 第 I 相試験 - 健常人集団 実際に MK-3222 の投与を受けた被験者 (皮下投与)

付録 2.7.4-23 ADA 発現有無別の有害事象の要約 第 I 相試験 - 健常人集団 実際に MK-3222 の投与を受けた被験者

付録 2.7.4-24 ADA 発現有無別の有害事象の要約 第 I 相試験 - 乾癬患者集団 MK-3222 の投与を 1 回以上受けた被験者

付録 2.7.4-25 有害事象の要約 第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-26 有害事象発現被験者 (1 投与群以上で発現率≥1%) 第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-27 治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-28 重篤な有害事象発現被験者 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-29 治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象発現被験者 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-30 治験中止に至った重篤な有害事象発現被験者 (1 投与群以上で発現率>0%) 第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-31 有害事象発現被験者 (1 投与群以上で 100 人年当たり被験者>0 例で発現) 曝露期間で調整済み (12 週間の追跡調査に基づく) 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-32 治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者 (1 投与群以上で 100 人年当たり被験者≥1 例で発現) 曝露期間で調整済み (20 週間の追跡調査に基づく) 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-33 死亡例における有害事象の一覧表 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-34 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-35 重篤な有害事象発現被験者 (1 投与群以上で 100 人年当たり被験者>0 例で発現) 曝露期間で調整済み (20 週間の追跡調査に基づく) 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4: 36 治験中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧表 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-37 過量投与の有害事象が認められた被験者の一覧表 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-38 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表 第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-39 治験中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧表 第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-40 事前に規定の基準に該当する肝機能検査値所見を有する被験者 第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-41 有害事象発現被験者 (MK-3222 の両投与群並びに 1 投与群以上で発現率<1%, 且つプラセボ投与群より高い発現率) 第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-42 臨床検査値の経時的変動の要約 - 生化学検査 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 - 継続曝露 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-43 臨床検査値の経時的変動の要約 - 血液学的検査 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 - 継続曝露 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-44 臨床検査値の経時的変動の要約 - 尿検査 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 - 継続曝露 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-45 バイタルサインの経時的変動の要約 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 - 継続曝露 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-46 心電図所見の経時的変動の要約 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 - 継続曝露 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-47 部分集団別の有害事象の要約 第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-48 第 IIb 相及び第 III 相試験のプラセボ対照安全性併合解析における治験薬投与後の ADA 陽性例と，陰性例＋未確定例 (併合) の，有害事象に対する ADA の影響についての比較

付録 2.7.4-49 プラセボ対照安全性併合解析における ADA 発現有無別被験者カテゴリー別の免疫原性に関連する可能性のある有害事象に対する ADA の影響，第 IIb 相及び第 III 相試験における 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-50 ベース試験の安全性併合解析における ADA 発現有無別被験者カテゴリー別の免疫原性に関連する可能性のある有害事象に対する ADA の影響，第 IIb 相及び第 III 相試験における 1 回以上投与された被験者

付録 2.7.4-51 第 III 相試験の延長試験データにおける有害事象コーディングの不一致及び矛盾

付録 2.7.4-52 第 III 相試験の延長試験データカットオフ日以降に入力され，コーディングされなかった有害事象

付録 2.7.4-53 第 III 相試験の延長試験データカットオフ日以降に入力され，コーディングされなかった併用薬

付録 2.7.4-54 チルドラキズマブの予期される有害事象/副作用と判定される可能性が最も高い事象

付録 2.7.4-55 有害事象の要約 - 曝露期間で調整済み (20 週間の追跡調査に基づく)第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投与された被験者 - ベース試験の最新データに基づく

付録 2.7.4-56 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表 第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 1 回以上投与された被験者 - ベース試験の最新データに基づく

付録 2.7.4-57 第 III 相試験のベース試験に発現した過敏症反応の記述

付録 2.7.4-58 第 III 相試験の延長試験に発現した過敏症反応の記述

付録 2.7.4-59 日本人被験者：P06306 試験で 1 回以上投与された全被験者 人口統計学の要約

付録 2.7.4-60 日本人被験者：P06306 試験 で 1 回以上投与された全被験者 有害事象の要約

付録 2.7.4-61 日本人被験者：被験者の特性 (無作為割付けされた全被験者) ベース試験

付録 2.7.4-62 日本人被験者：有効性評価項目のベースライン値の要約 (無作為割付けされた全被験者) ベース試験

付録 2.7.4-63 日本人被験者：被験者の既往歴 (1 投与群以上で発現率>5%) (無作為割付けされた全被験者) ベース試験

付録 2.7.4:-64 日本人被験者：特定の併用薬を使用した被験者 (1 投与群以上で発現率>5%) (無作為割付けされた全被験者) ベース試験

付録 2.7.4-65 日本人被験者：治験治療下で発現した有害事象 (TEAE) の要約 (降順)

付録 2.7.4-66 日本人被験者：治験薬との因果関係を否定できない 試験治療下で発現した有害事象 (TEAE) の要約 (降順)

付録 2.7.4-67 日本人被験者：有害事象の要約 (1 回以上投与された被験者) Part 1

付録 2.7.4-68 日本人被験者：有害事象の要約 (1 回以上投与された被験者) Part 2

付録 2.7.4-69 日本人被験者：有害事象の要約 (1 回以上投与された被験者) Part 3

付録 2.7.4-70 日本人被験者：特に注目すべき有害事象を発現した被験者 (1 投与群以上で発現率≥5%) (1 回以上投与された被験者) Part 1

付録 2.7.4-71 日本人被験者：特に注目すべき有害事象を発現した被験者 (1 投与群以上で発現率≥5%) (1 回以上投与された被験者) Part 2

付録 2.7.4-72 日本人被験者：特に注目すべき有害事象を発現した被験者 (1 投与群以上で発現率≥5%) (1 回以上投与された被験者) Part 3

付録 2.7.4-73 日本人被験者：治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者 (1 回以上投与された被験者) Part 1

付録 2.7.4-74 日本人被験者：治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者 (1 回以上投与された被験者) Part 2

付録 2.7.4-75 日本人被験者：治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者 (1 回以上投与された被験者) Part 3

付録 2.7.4-76 日本人被験者：治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象発現被験者 (1 回以上投与された被験者) Part 1

付録 2.7.4-77 日本人被験者：重篤な有害事象発現被験者 (1 回以上投与された被験者) Part 2

付録 2.7.4-78 日本人被験者：重篤な有害事象発現被験者 (1 回以上投与された被験者) Part 3

付録 2.7.4-79 日本人被験者：治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現し，投与中止に至った被験者 (1 回以上投与された被験者) Part 1

付録 2.7.4-80 日本人被験者：治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現し，投与中止に至った被験者 (1 回以上投与された被験者) Part 2

付録 2.7.4-81 日本人被験者：治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現し，投与中止に至った被験者 (1 回以上投与された被験者) Part 3

付録 2.7.4-82 日本人被験者：ADA を発現した被験者で認められた特に注目すべき有害事象 (1 回以上投与された被験者) ベース試験：曝露期間で調整済み

付録 2.7.4-83 Subjects With Adverse Events (Incidence > 0% in Any Column) Phase 3: Extension Safety Pool (SUR) All Subjects as Treated

付録 2.7.4-84 Unencoded Adverse Event Terms in the Phase 3 Extension Safety Pool for the SUR

付録 2.7.4-85 Listing of Subjects with Adverse Events that Worsened Phase 3: Extension Safety Pool (SUR)  All Subjects as Treated

付録 2.7.4-86 Subjects With Serious Adverse Events (Incidence > 0% in Any Column) Phase 3: Extension Safety Pool (SUR) All Subjects as Treated

付録 2.7.4-87 Listing of Subjects with Serious Adverse Events Phase 3: Extension Safety Pool (SUR) All Subjects as Treated

付録 2.7.4-88 Listing of Subjects with Adverse Events resulting in Discontinuation Phase 3: Extension Safety Pool (SUR) All Subjects as Treated

付録 2.7.4-89 Narratives for Subjects with Hypersensitivity Events Phase 3: Extension Safety Pool (SUR) All Subjects as Treated

付録 2.7.4-90 Narratives for Subjects with Confirmed MACE/Extended MACE Events Phase 3: Extension Safety Pool (SUR) All Subjects as Treated

# 略語及び定義一覧

| 略語/用語 | 定義 |
|---|---|
| ADA | 抗チルドラキズマブ抗体 |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AML | 急性骨髄性白血病 |
| ASaT | 無作為化され，治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者 |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| $AUC_{SS}$ | 定常状態における血清（漿）中濃度 – 時間曲線下面積 |
| BLA | Biologics License Application |
| BMI | 体格指数 |
| C-CASA | コロンビア自作評価アルゴリズム |
| CI | 信頼区間 |
| CIOMS | 国際医学団体協議会 |
| CRF | 症例報告書 |
| CRO | 開発業務受託機関 |
| CRP | C 反応性タンパク |
| CSR | 治験総括報告書 |
| CT | Computed Tomography |
| CV | 心血管 |
| CYP | チトクローム P450 |
| DDI | 薬物相互作用 |
| DILI | 薬物性肝障害 |
| ECG | 心電図 |
| ECI | 臨床的に注目すべき有害事象 |
| E-R | 曝露 - 反応 |
| eCRF | 電子症例報告書 |
| FDA | 米国食品医薬品局 |
| GGT | γグルタミルトランスフェラーゼ |
| GMR | 幾何平均比 |
| HIPAA | 米国の医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律（Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996） |
| IB | 治験薬概要書 |
| IG | 免疫グロブリン |
| ISR | 注射部位反応 |
| IL | インターロイキン |
| IV | 静脈内 |
| LMP | 最終月経 |
| M&N | Miettinen and Nurminen |
| MACE | 主要心血管イベント |
| MedDRA | ICH 国際医薬用語集 |

| 略語/用語 | 定義 |
|---|---|
| MRI | 磁気共鳴画像法 |
| NAb | 中和抗体 |
| NAb-NEG | 中和抗体陰性 |
| NAb-POS | 中和抗体陽性 |
| NMSC | 非黒色腫皮膚癌 |
| PASI | 乾癬面積及び重症度指標 |
| PASI 75 | PASI スコアのベースラインから 75%以上の改善 |
| PD | 薬力学 |
| PCR | ポリメラーゼ連鎖反応 |
| PFS | プレフィルドシリンジ |
| PK | 薬物動態 |
| PP | Per Protocol（PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団） |
| POP-PK | 母集団薬物動態 |
| PTA | 経皮的血管形成術 |
| QTc | 心拍数で補正した QT 間隔 |
| QTcF | Fridericia 補正式で補正した QT 間隔 |
| RPLS | 可逆性後頭葉白質脳症症候群 |
| RSI | 安全性参照情報 |
| SAE | 重篤な有害事象 |
| SC | 皮下 |
| SD | 標準偏差 |
| SIB | 自殺念慮及び自殺関連行動 |
| SOC | 器官別大分類 |
| SUR | Safety update report |
| TB | 結核 |
| TE-POS | 治験薬投与後の抗チルドラキズマブ抗体陽性 |
| TNF | 腫瘍壊死因子 |
| ULN | 基準値上限 |
| USPI | 米国添付文書 |
| URTI | 上気道感染 |
| WBC | 白血球 |

## 2.7.4.1　医薬品への曝露

### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

臨床開発計画において，チルドラキズマブ（開発コード MK-3222 又は SCH900222）の安全性を以下の 8 試験をもとに評価した：第 I 相試験 5 試験（P05382，P05661，P05776，P06306，及び P009 試験）；第 IIb 相試験（P05495 試験）；第 III 相試験 2 試験（P010 及び P011 試験）[表 2.7.4-1]。第 I 相試験では健康成人（P05661，P05776，及び P06306 試験）及び中等症から重症の乾癬患者（P05382 及び P009 試験）を対象とした。第 IIb 相及び第 III 相試験は，将来の適応症となる患者集団，中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象として実施した。

安全性の概要に記載した個々の試験データは個々の治験総括報告書（CSR）にも記載されているが，類似する試験の投与群を併合することで大規模な被験者集団の評価が可能となり，安全性をより包括的に比較できる。安全性の概要ではチルドラキズマブの安全性の短期プロファイルの比較するために，第 I 相試験の人口統計学的データ，曝露データ並びに有害事象の要約データを併合した：

- 健康成人を対象とした 3 試験（P05661，P05776，及び P06306 試験）からの有害事象データの併合
- 中等症から重症の乾癬患者を対象とした 2 試験（P05382 及び P009 試験）の有害事象データの併合

また，チルドラキズマブの長期安全性プロファイルを比較するために，第 IIb 相（P05495 試験）及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の人口統計学的データ，曝露データ並びに有害事象データを併合した。これらの試験は，試験デザイン及び適格性基準は類似していたが，試験実施期間及び用量は異なる。したがって第 IIb 相及び第 III 相試験の安全性データを併合した上で，以下に示す 2 つの解析法を用いた。

- 治験のプラセボ対照期間中の有害事象の発現割合の解析
- 曝露期間で調整した治験全期間の有害事象発現率の解析（追跡期間 100 人年当たり）

さらに，現在実施中の第 III 相継続試験（P010 及び P011 試験）の安全性併合データについても解析した（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，P010 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

すべての治験において各来院時に被験者から前回の来院時以降に発現した有害事象について聴取した。有害事象は治験責任（分担）医師が，発現日，回復日又は継続，重症度，治験薬との因果関係，有害事象発現後に取られた措置，転帰を，当該被験者の症例報告書（CRF）に入力した。

さらに，すべての治験の臨床検査，バイタルサイン，及び心電図（ECG）所見を評価した。臨床検査は生化学的検査，血液学的検査，及び尿検査を含めた。スクリーニング時及び／又はベースライン時から臨床的意義のある変動が認められた場合に記録した。治験責任（分担）医師が基準値以上又は未満の異常値を検出し，治験担当医師が当該測定値が臨床的意義のある変動を判定した。

**表 2.7.4-1　チルドラキズマブ臨床開発計画における臨床試験の概要**

<table>
<tr><td colspan="3">Phase 1 Trials</td></tr>
<tr><td colspan="3">P05661: Rising Single-Dose IV Trial in Healthy Subjects</td></tr>
<tr><td colspan="3">0.1 mg/kg IV (N=4)<br>0.5mg/kg IV (N=4)<br>3 mg/kg IV (N=8)<br>10 mg/kg IV (N=6)<br>Placebo IV (N=7)[1]</td></tr>
<tr><td colspan="3">P05776/P005: Single-Dose SC Trial in Healthy Subjects</td></tr>
<tr><td colspan="3">50 mg SC (N=14)[2]<br>200 mg SC (N=14)[2]<br>Placebo SC (N=9)</td></tr>
<tr><td colspan="3">P06306: Ethnic Sensitivity Trial (Single-dose, Healthy Subjects)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Part 1</td><td>Part 2</td></tr>
<tr><td colspan="2">50 mg SC (N=8, Japanese)<br>50 mg SC (N=7, White)<br>50 mg SC (N=4, Chinese)<br>200 mg SC (N=6, Japanese)<br>200 mg SC (N=6, White)<br>200 mg SC (N=4, Chinese)<br>400 mg SC (N=8, Japanese)<br>400 mg SC (N=6, White)<br>400 mg SC (N=4, Chinese)</td><td>10 mg/kg IV (N=6, Japanese)</td></tr>
<tr><td colspan="3">P05382/P05382: Rising Multiple-Dose IV Trial in Subjects with Psoriasis (3 Doses)</td></tr>
<tr><td>Part 1 (Days 1, 56, and 84)</td><td>Part 2 (Days 1, 28, and 56)</td><td>Part 3 (Days 1, 56, and 84)</td></tr>
<tr><td>0.1 mg/kg IV (N=3)<br>0.5mg/kg IV (N=3)<br>3 mg/kg IV (N=7)[1]<br>10 mg/kg IV (N=6)<br>Placebo IV (N=6)</td><td>3 mg/kg IV (N=15)<br>5 mg/kg IV (N=3)<br>10 mg/kg IV (N=11)[3]<br>Placebo IV (N=11)[4]</td><td>0.05 mg/kg IV (N=6)<br>0.1 mg/kg IV (N=3)<br>Placebo IV (N-3)</td></tr>
<tr><td colspan="3">P009: Effect on CYP450 Isoenzymes and the Relative Bioavailability of two Tildrakizumab Product Images (2 Doses, Subjects with Psoriasis)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Treatment A (N=10) [5]</td><td>Treatment B (N=10)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Period 1: CYP450 cocktail[6];<br>Period 2: 200 mg SC (via prefilled syringe, Days 1 and 29) with CYP450 cocktail[6] (Day 57)</td><td>Period 1: CYP450 cocktail[6]<br>Period 2: 200 mg SC (via auto-injector, Days 1 and 29) with CYP450 cocktail[6](Day 57)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Phase 2b Trial</td></tr>
<tr><td colspan="3">P05495: Dose-finding Phase 2b Trial in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis</td></tr>
<tr><td>Part 1 (16 Weeks)</td><td>Part 2 (36 Weeks)</td><td>Part 3 (20 WeeksWashout)</td></tr>
<tr><td>5 mg SC (N=42)<br>25 mg SC (N=92)[1]<br>100 mg SC (N=89)<br>200 mg SC (N=86)<br>Placebo SC (N=46)[1]</td><td>5 mg SC (N=13)<br>25 mg SC (N=94)<br>100 mg SC (N=153)<br>200 mg SC (N=79)</td><td>N=289</td></tr>
</table>

| Phase 3 Trials | | | |
|---|---|---|---|
| **P010: Pivotal Efficacy Trial 1 in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis** | | | |
| Part 1 | Part 2 | Part 3 | Extension |
| 100 mg SC (N=309)<br>200 mg SC (N=308)<br>Placebo SC (N=155)[1] | 100 mg SC (N=373)<br>200 mg SC (N=370) | 100 mg SC (N=316)<br>200 mg SC (N=360) | 100 mg SC (N=239)<br>200 mg SC (N=267) |
| **P011: Pivotal Efficacy Trial 2 in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis** | | | |
| Part 1 | Part 2 | Part 3 | Extension |
| 100 mg SC (N=307)<br>200 mg SC (N=314)<br>Placebo SC (N=156)<br>Etanercept 50 mg SC (N=313) | 100 mg SC (N=363)<br>200 mg SC (N=371)<br>Etanercept 50 mg SC (N=289) | 100 mg SC (N=410)<br>200 mg SC (N=380) | 100 mg SC (N=382)<br>200 mg SC (N=349) |

SC = subcutaneous

[1] One subject was randomized but not dosed (placebo group, P05661; 3 mg/kg dose group, P05382 [Part 1]; placebo group and 25 mg group, P05495; placebo group, P010).

[2] Three subjects were randomized but not dosed (50 mg, 200 mg dose groups, P05776).

[3] Four of the 15 subjects originally planned to receive 10 mg/kg were incorrectly dosed with 5 mg/kg (n=3) and placebo (n=1) (Part 2, P05382).

[4] This includes 1 subject who was erroneously randomized to the placebo group as noted above.

[5] One subject discontinued after Period 1 prior to receiving any dose of tildrakizumab (Treatment A, P009).

[6] CYP450 cocktail: midazolam 2 mg (CYP3A4 ), warfarin 10 mg (CYP2C9), caffeine 200 mg (CYP1A2), omeprazole 40 mg (CYP2C19), dextromethorphan 30 mg (CYP2D6).

#### 2.7.4.1.1.1　第 I 相試験

健康成人（P05661，P05776，及び P06306 試験）及び中等症から重症の乾癬患者（P05382 及び P009 試験）を対象としてチルドラキズマブの開発初期段階の安全性，忍容性，薬物動態（PK），薬力学（PD），及び免疫原性を検討する第 I 相試験 5 試験を実施した [表 2.7.2-1]。その詳細を 2.7.2.2 項及び表 2.7.4-1 に示した。安全性の探索的バイオマーカーについては，2.7.2.2 項及び 2.7.2.3.5 項に示した。

健康成人を対象にチルドラキズマブ静脈内投与の忍容性，安全性，薬物動態を検討した単回投与用量漸増試験（P05661 試験）

当該試験は，チルドラキズマブを静脈内単回投与したときの安全性，忍容性，PK，免疫原性及び PD を検討する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与用量漸増試験であった。被験者にプラセボ（6 例）又はチルドラキズマブ 0.1 mg/kg（4 例），0.5 mg/kg（4 例），3 mg/kg（8 例），又は 10 mg/kg（6 例）を 1 時間かけて点滴静注し，投与後 196 日間の安全性及び免疫原性を評価した。

健康成人を対象にチルドラキズマブ皮下投与の安全性と忍容性を評価した単回投与プラセボ対照試験（P05776 試験）

当該試験は，チルドラキズマブを皮下単回投与したときの安全性，忍容性，PK，免疫原性及び PD を検討する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与試験であった。被験者 11 例にチルドラキズマブ 50 mg，11 例に 200 mg，9 例にプラセボを投与して，投与後 140 日間の安全性及び免疫原性について検討し，注射部位反応（ISR）発現の有無を確認した。

人種及び民族がチルドラキズマブの薬物動態に与える影響（P06306 試験）

当該試験は日本人，中国人，及び白人の健康成人を対象とした 2 つのパートで構成される非盲検，非無作為化，単回投与試験であった。Part 1 では日本人 22 例，白人 19 例，及び中国人 12 例の被験者を以下の 3 用量群の 1 つに割り付けて皮下投与した：チルドラキズマブ 50 mg（日本人，白人，中国人それぞれ 8 例，7 例，4 例），200 mg（6 例，6 例，4 例），及び 400 mg（8 例，6 例，4 例）。日本人被験者を 3 コホートの 1 つに割り付け，白人及び中国人被験者を含めてコホートごとに，年齢，性別，身長，体重，及び体格指数（BMI）の均一な集団とした。

Part 2 では，日本人被験者 6 例にチルドラキズマブ 10 mg/kg を 1 時間かけて点滴静注した。当該試験の両パートで，各コホートにおいて投与後約 140 日間をとおして安全性及び免疫原性を評価した。チルドラキズマブを皮下投与した場合は，ISR 発現の有無を確認した。

乾癬患者を対象としてチルドラキズマブ静脈内投与の忍容性，安全性，及び薬物動態を検討する反復投与用量漸増試験（P05382 試験）

当該試験は，中等症から重症の乾癬患者を対象とした 3 つのパートで構成される反復投与，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験であり，チルドラキズマブ及びプラセボを 1 時間かけて点滴静注した。

Part 1 では被験者を以下の 4 用量群に組み入れた上で，各群内で実薬又はプラセボに 3:1 の比で無作為に割り付けた：0.1 mg/kg（3 例），0.5 mg/kg（3 例），3 mg/kg（7 例，投与を受けなかった割付後の被験者 1 例を含む），10 mg/kg（6 例），又はプラセボ（6 例）。被験者に Day 1，56，及び 84 に投与し，初回投与後 196 日間の安全性及び免疫原性を評価した。

Part 2 では被験者を以下の 2 用量群に組入れ，各群内で実薬又はプラセボに 3:1 の比で無作為に割り付けた：3 mg/kg（15 例），10 mg/kg（14 例，3 例は投薬ミスのため 5 mg/kg の投与を受けた），又はプラセボ（11 例，1 例は実施医療機関のミスで 10 mg/kg 群ではなくプラセボ群に組み入れられた）。被験者に Day 1，28，及び 56 に投与し，初回投与後 364 日間の安全性及び免疫原性を評価した。

Part 3 では，被験者を 0.05 mg/kg（6 例），0.1 mg/kg（3 例）又はプラセボ（3 例）に 2:1:1 の比で無作為に割り付け，Day 1，56，及び 84 に並行群間比較試験デザインで投与した。初回投与後 364 日間にわたって安全性及び免疫原性を検討した。

中等症から重症の乾癬患者を対象としてチルドラキズマブのチトクローム P450 分子種に対する影響並びに，2 種類の注射器材によるチルドラキズマブ製剤投与後の相対的バイオアベイラビリティを評価する無作為化，投与順序固定，並行群間比較，非盲検，反復投与試験（P009 試験）

当該試験は中等症から重症の乾癬患者を対象とした無作為化，投与順序固定，非盲検，反復投与試験であり，20 例を組入れた。10 例をプレフィルドシリンジ（PFS）を用いたチルドラキズマブ皮下投与，残りの 10 例を PFS 内蔵オートインジェクターを用いたチルドラキズマブ皮下投与に無作為に割り付けた。

第 1 期の Day 1 に以下のチトクローム P450（CYP）分子種のプローブ基質を被験者に投与した：CYP3A4（ミダゾラム 2 mg），CYP2C19（オメプラゾール 40 mg），CYP1A2（カフェイン 200 mg），CYP2C9（ワルファリン 10 mg），及び CYP2D6（デキストロメトルファン 30 mg）。第 2 期には Day 1 及び 29 にチルドラキズマブ 200 mg，Day 57 に第 1 期に投与したものと同一のプローブ基質のカクテルを投与し，チルドラキズマブ初回投与後 169 日間の安全性及び免疫原性を評価した。

#### 2.7.4.1.1.1.1　第 I 相試験における安全性評価

第 I 相試験 5 試験（P05661，P05776，P06306，P05382，及び P009 試験）を併合した安全性データを安全性の概要に示した。安全性併合解析はチルドラキズマブ又はプラセボを 1 回以上投与した健康被験者 118 例及び中等症から重症の乾癬被験者 95 例の安全性データを用いた。第 I 相試験の被験者集団のうち，178 例がチルドラキズマブ，35 例がプラ

セボを投与された。被験者 1 例（P009 試験）は，CYP プローブ基質のみが投与されたことから，併合解析では投与薬剤の分類で「その他の薬剤」のカテゴリーに 1 回のみ記載されている。チルドラキズマブの安全性プロファイルは，CYP プローブ基質の単回投与による影響を受けないことから [5.3.3.4: p009]，当該併合解析報告書では，チルドラキズマブとチルドラキズマブ+その他の薬剤の 2 つの投与薬剤カテゴリーで発現した有害事象を併合している。

第 I 相試験では被験者数が少なく，安全性データの統計学的推計は計画しなかった。有害事象発現被験者数，特に注目すべき有害事象発現被験者数及び有害事象のために治験中止に至った被験者数について表を作成した。臨床検査データの一覧表を作成し，基準値範囲外の測定値にマークを付けた。個々の被験者のバイタルサイン，身体所見，ECG，及び皮下注射部位の異常所見を一覧表にした。

すべての第 I 相試験において，安全性のモニタリングは被験者の来院時ごとに治験責任（分担）医師が行った。安全性のモニタリングでは，有害事象に加えて，臨床検査，バイタルサイン，ECG，及び免疫原性を評価した。これらのパラメータに，臨床的意義のある変動が認められた場合にも有害事象と判断した。

#### 2.7.4.1.1.2　第 IIb 相及び第 III 相試験

チルドラキズマブの安全性を検証する第 IIb 相及び III 相臨床試験では，表 2.7.4-1 のとおり以下の 3 試験を実施した：第 IIb 相試験 1 試験（P05495 試験）及び第 III 相試験 2 試験（P010 及び P011 試験）。

以上の 3 試験はすべて光線療法又は乾癬の全身療法が適応となる年齢 18 歳以上の尋常性乾癬成人患者を対象に実施された無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験である。第 IIb 相試験（P05495 試験）は，乾癬面積及び重症度指標（PASI）スコア におけるベースラインから 75%以上の改善（PASI 75）を達成した被験者の割合を指標として至適皮下投与量を決定するためにデザインされた用量設定試験である。当該治験では 5，25，100，及び 200 mg の投与量を検討した。当該治験は 2 つのパートで構成され（Part 1: 16 週間，プラセボ対照投与期間；Part 2: 36 週間，有効性維持のための至適投与量を検討する二重盲検投与期間）及び 20 週間の追跡調査期間を設定した。第 III 相試験（P010 及び P011 試験）は，3 つのパートで構成された（Part 1：12 週間，二重盲検，プラセボ対照投与期間；Part 2：16 週間，有効性維持を評価する二重盲検投与期間；Part 3：チルドラキズマブの長期有効性及び安全性／忍容性を評価する 36 週間 [5.3.5.1: p010] 及び 24 週間 [5.3.5.1: p011] 投与期間）。第 III 相試験ではチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 皮下投与の有効性及び安全性を以上の期間で検討すると同時に，長期安全性を検討するために被験者が自由意思で参加する延長期間（治験期間延長のプロトコール変更により 2019 年 6 月現在も継続中）及び 20 週間の追跡調査期間も設定した。長期安全性を検討する継続試験は現在も実施中である。P011 試験ではチルドラキズマブと現行の標準治療であるエタネルセプト（Enbrel®）との比較も行った。

個々の試験デザインの要約及び有効性の結果を，第 IIb 相試験（P05495 試験）は 2.7.3.2.1 項，第 III 相試験（P010 試験）は 2.7.3.2.2 項，第 III 相試験（P011 試験）は 2.7.3.2.3 項に示した。完了した治験の CSR をそれぞれ 5.3.5.1: p003，5.3.5.1: p010，5.3.5.1: p011 にまとめた。

##### 2.7.4.1.1.2.1　第 IIb 相試験における安全性評価

第 IIb 相試験（P05495 試験）では，チルドラキズマブ（5，25，100，及び 200 mg）を反復投与したときの安全性／忍容性を評価した。安全性は身体所見，バイタルサイン，ルーチンの臨床検査，及び ECG 所見及び有害事象のモニタリングに基づいて評価した。治験実施期間中，安全性は CSR [5.3.5.1: p003] に添付した治験実施計画書で規定する時点に評価した。すべての安全性解析を，無作為化され，治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者（ASaT）を対象に実施した。

特定の事前に規定された安全性パラメータ（安全性評価項目）の解析には，段階的な方法（tiered approach）を用い，段階ごとに異なる解析を実施した。事前に規定した安全性評価項目又は特に注目すべき有害事象を「Tier 1」の有害事象とした。「Tier 1」の有害事象はチルドラキズマブの作用機序に基づくもので，対象被験者集団にとって特定のリスクとなるものである。

当該試験の Part 1（16 週間，二重盲検，無作為化投与期間）では，Tier 1 有害事象についてプラセボと比較して統計学的検定の名目 p 値及び 95%信頼区間（CI）を算出した。当該試験の Part 2（36 週間，二重盲検，無作為化投与期間）及び Part 3（20 週間追跡調査期間）では，被験者データを Part 2 及び 3 それぞれで実際に受けた投与に従って分類して要約した。Tier 1 有害事象には以下の項目が含まれる：

1. 規制当局への報告義務がある重篤な有害事象の定義に合致するすべての高度感染症，又は規制当局への報告義務のある重篤な有害事象として報告の有無に係わらず，抗生物質静脈内投与を要する感染症を発現した被験者の割合
2. 非黒色腫皮膚癌（NMSC）及び子宮頸上皮内癌を除く悪性腫瘍患者の割合
3. 非致死性脳卒中，非致死性心筋梗塞又は心血管死の複合である主要心血管イベント（MACE）の発現割合
4. ISR 発現割合
5. 治験薬との因果関係が否定できない過敏症（例，アナフィラキシー，蕁麻疹，血管浮腫）の割合

MACE 及び全死亡例の判定は，外部判定委員会が行った。

いずれかの投与群において被験者 4 例以上に発現し，比較的多く見られる有害事象を，Tier 2 有害事象とした。Tier 2 有害事象は Part 1 ではプラセボとの群間差の 95% CI を算出した。Part 2 及び 3 では，有害事象データを Part 2 及び 3 それぞれで実際に受けた投与に従って分類して要約した。Tier 2 有害事象は以下のとおりである：

1. 有害事象（基礎疾患である乾癬の悪化は，重篤な有害事象に適合する場合に含める）発現割合
2. 重篤な有害事象発現割合
3. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象［治験責任（分担）医師により盲検下の治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象］発現割合
4. 有害事象が原因で試験中止に至った被験者の割合
5. 特に注目すべき有害事象を発現した被験者の割合
6. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象が原因で投与中止に至った被験者の割合
7. 死亡した被験者の割合
8. 有害事象を伴った抗チルドラキズマブ抗体（ADA）発現割合

Tier 1 及び 2 で解析しなかった臨床検査評価等，その他の有害事象を Tier 3 の安全性評価項目とした。Tier 3 の評価項目については，記述統計量と発現割合を算出した。

抗生物質の静脈内投与を要したが，重篤な有害事象の定義に合致しなかった非重篤な感染症は，当該治験期間中「厳重に監視すべき」事象と判断し，Tier 1 のサブセットの有害事象とした。

第 IIb 相試験の有害事象は，MedDRA Ver. 19.1 を用いてコーディングした。

#### 2.7.4.1.1.2.2　第 III 相試験における安全性評価

第 III 相試験は，中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象としてチルドラキズマブの安全性及び忍容性を検討するためにデザインされた。安全性解析はすべて ASaT を対象として実施した。ASaT は，無作為割付けされ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者であり，当該治験はクロスオーバーデザインであることから，治験のパート及び投与群が異なると ASaT の定義はそれに応じて異なった。安全性評価項目は CSR に添付した治験実施計画書で規定するさまざまな時点に実施した。安全性評価項目の詳細は CSR [5.3.5.1: p010，5.3.5.1: p011] にも記載されている。

有害事象，臨床検査，ECG，及びバイタルサイン等，すべての評価項目を検討して安全性及び忍容性を評価した。被験者が各パートの安全性及び忍容性の解析対象となるには治験薬が 1 回以上投与され，該当する評価項目が少なくとも 1 回測定されていることを条件とした。またベースラインからの変化量を評価するために，ベースライン値の測定を必要とした。

第 IIb 相試験と同様に，第 III 相試験の事前に規定された安全性解析にも段階的方法（tiered approach）を用いた。事前に規定した安全性評価項目又は特に注目すべき有害事象を Tier 1 とした。Tier 1 有害事象はチルドラキズマブの作用機序に基づくものであり，対象被験者集団にとって特定のリスクとなるものである。当該試験の Part 1（12 週間，二重盲検，プラセボ対照投与期間）では，Tier 1 有害事象について，群間比較の p 値及び 95% CI を算出し，Part 2（16 週間，二重盲検投与期間），Part 3（36 週間 [5.3.5.1: p010]，及び 24 週間 [5.3.5.1: p011]）では，被験者データを Part 2 及び 3 それぞれで実際に受けた投与に従って分類した。Tier 1 有害事象には以下の項目が含まれる：

1. 規制当局への報告義務がある重篤な有害事象の定義に合致するすべての高度感染症，又は規制当局への報告義務のある重篤な有害事象として報告されたか否かに係わらず，抗生物質静脈内投与を要する感染症を発現した被験者の割合
2. 悪性腫瘍患者の割合（子宮頸上皮内癌を除く）
3. NMSC 患者の割合
4. 悪性黒色腫皮膚癌患者の割合
5. 拡大 MACE（非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，不安定狭心症，冠動脈血管再建術，蘇生処置が行われた心停止，「心血管死」又は「突然死」と判定された心血管系が原因となる死亡）と判定された被験者の割合
6. 治験薬との因果関係が否定できない過敏症（例，アナフィラキシー，蕁麻疹，血管浮腫）の被験者の割合

比較的多く見られる有害事象（いずれかの投与群において 4 例以上に発現する有害事象と定義）を，Tier 2 とした。さらに，以下に示す事前に規定の安全性／忍容性エンドポイント（評価項目）を，投与群における発現被験者数とは無関係に Tier 2 有害事象とした。Tier 2 有害事象について，Part 1 ではプラセボとの群間差の 95% CI を算出した。Part 2 及び 3 では，被験者データを Part 2 及び 3 それぞれで実際に受けた投与に従って分類した。事前に規定した安全性評価項目は以下のとおりである：

1. 有害事象（基礎疾患である乾癬の悪化は，重篤な有害事象の基準に適合しない限り含めない）発現割合
2. 重篤な有害事象発現割合
3. 治験薬との因果関係を否定できない有害事象［治験責任（分担）医師により盲検下の治験薬との因果関係を否定できないと判断された有害事象］発現割合
4. 有害事象が原因で試験中止に至った被験者の割合
5. 特に注目すべき有害事象を発現した被験者の割合
6. 治験薬との因果関係の否定できない有害事象が原因で投与中止に至った被験者の割合
7. 死亡した被験者の割合
8. 有害事象を伴った抗チルドラキズマブ抗体（ADA）発現割合
9. MACE（非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，「心血管死」又は「突然死」と判定された CV 死）と判定された被験者の割合
10. 血栓性／塞栓性／虚血性 CV 有害事象（MACE 及び拡大 MACE を含む）と判定された被験者の割合

MACE 及び全死亡例の判定は，外部判定委員会が行った。

Tier 1 及び 2 で検討しなかったその他の有害事象（臨床検査を含む）を，記述的表現の安全性評価項目とし（Tier 3 有害事象），Tier 3 有害事象の記述統計量及び発現割合をまとめた。

さらに，以下の非重篤な有害事象を臨床的に注目すべき有害事象（ECI）として，治験期間中，重篤な有害事象と同様に治験依頼者に報告した：

1. 臨床症状又は臨床検査値異常を伴わない治験薬の過量投与で，「有害事象を伴わない偶発的又は企図的過量投与」の用語を用いて，非重篤な ECI として報告された場合
2. 治験実施計画書に規定した臨床検査または予定外の臨床検査で測定したときのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が基準値上限（ULN）の 3 倍以上増加，総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上増加，かつアルカリホスファターゼ（ALP）値が ULN の 2 倍未満で，非重篤な ECI として報告された場合
3. 抗生物質の静脈内投与を要するが，重篤な有害事象の定義に適合しない感染症
4. 救急外来の受診を要するが，重篤な有害事象の定義に適合しない過敏症

第 III 相試験の有害事象は，MedDRA Ver. 19.1 を用いてコーディングした。

#### 2.7.4.1.1.3　安全性併合解析（第 IIb 相及び第 III 相試験）

安全性の概要では，チルドラキズマブの第 IIb 相及び第 III 相試験の安全性データを併合して解析した。安全性の解析には，5 種類の併合解析データセットを用い，それぞれ異なる目的に使用した。併合方法に関する詳細を以下に示した。解析に関する詳細は，5.3.5.3-16（iSAP）に記載の安全性の併合統計解析計画に示した。

##### 2.7.4.1.1.3.1　被験者集団

安全性解析は，治験に参加して無作為に割り付けられ，投与を受けた ASaT を対象として，対応する安全性併合解析として実施した。被験者を実際に受けた投与に基づいて分類した。

安全性の連続パラメータが解析対象となるためには，無作為割付け後の少なくとも 1 回の測定値を必要とした。ベースラインからの変化量を評価するためにはベースライン値を必要とした。ベースライン値が欠測している被験者は，ベースラインからの変化量の解析には含めなかった。

#### 2.7.4.1.1.3.2　併合方法

第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析

プラセボ対照期間（P05495 試験：16 週間，P010 及び P011 試験：12 週間）における安全性併合解析データセットを用いて，チルドラキズマブ群とプラセボ群とを比較した。チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，プラセボ群，及びチルドラキズマブ 100/200 mg 群（チルドラキズマブ 100 mg＋200 mg）での安全性の比較を，第 IIb 相及び第 III 相試験の全投与群からのデータを併合して行った。P011 試験においてのみ，チルドラキズマブ群とエタネルセプト 50 mg 群との比較を行った。

プラセボ対照期間中に投与中止に至り治験から脱落したが，20 週間の追跡調査期間に参加した被験者の追跡調査期間中に発現した有害事象は，その原因が投与中止直前の投与にあると判断し，解析対象に含めた。

第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析

第 III 相試験では 12 週間プラセボ対照期間についてのみ，安全性併合解析データセットを用いて，チルドラキズマブ群とプラセボ群とを比較した。チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，プラセボ群，及びチルドラキズマブ 100/200 mg 群の安全性の比較を第 III 相試験のデータを併合して行った。P011 試験においてのみ，チルドラキズマブ群とエタネルセプト 50 mg 群を比較した。

プラセボ対照期間中に投与中止に至り治験から脱落したが，20 週間の追跡調査期間に参加した被験者の追跡調査期間中に発現した有害事象は，その原因が投与中止直前の投与にあると判断され，解析対象に含めた。

第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析

安全性併合解析を行い，ベース試験中に発現した有害事象を曝露期間で調整して要約した。当該併合解析では，第 IIb 相及び第 III 相試験すべてのベース試験（P05495 及び P011 試験では 52 週間，P010 試験では 64 週間）のデータを併合し，投与群をチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，チルドラキズマブ 100 mg 継続曝露群，200 mg 継続曝露群，プラセボ群，チルドラキズマブ 100/200 mg 群（チルドラキズマブ 100 又は 200mg を投与された被験者の併合），及び 100/200mg 継続曝露群（ベース試験でチルドラキズマブ 100 又は 200mg を継続して投与された被験者の併合）別に併合して安全性を比較した。「継続曝露」をベース試験をとおして，別の投与量に再割付けされることなく同一の投与量で投与を受けた被験者と定義した。また P011 試験のみ，エタネルセプト群と比較した。

当該安全性併合解析では，治験デザインにより，反復投与を受けた被験者について，曝露期間で調整して被験者が実際に受けた投与群で集計した。

ベース試験中に投与中止に至り治験から脱落した被験者，又は延長試験に参加しなかった被験者で，20 週間の追跡調査期間に参加した被験者の追跡調査期間中に発現した有害事象は，その原因が投与中止直前の投与にあると判断し，解析対象に含めた。

第 III 相試験：PASI 部分レスポンダーの用量増量安全性併合解析

当該併合解析は，第 III 相試験 PASI 部分レスポンダーの用量増量有効性併合解析 [2.7.3.3 項] と同一の解析であるが，安全性データ全体に焦点を当てて解析した。当該併合解析では PASI 部分レスポンダーにおいて 28～52 週に用量を増量した場合の影響を評価した。

第 III 相試験：延長試験安全性併合解析

当該安全性併合解析では，チルドラキズマブの長期安全性及び忍容性を評価した。当該解析では，データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（P010 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの第 III 相延長試験の併合データを用いた。すべての第 III 相延長試験から，チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群のデータを併合した。

延長試験中に投与中止に至り治験から脱落したが，20 週間の追跡調査期間に参加した被験者の追跡調査期間中に発現した有害事象は，その原因が投与中止直前の投与にあると判断し，解析対象に含めた。

本安全性の概要では，第 IIb 相及び第 III 相試験の安全性データを以下のとおり併合して解析した：プラセボ対照安全性併合解析及びベース試験の安全性併合解析 2.7.4.2.2 項，第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 2.7.4.2.3 項。第 III 相試験の有害事象について，プラセボ対照安全性併合解析の有害事象データのうちすべての有害事象を付録 2.7.4-25，1 回以上の治療を受けた被験者の ≥ 1%で発現した特に注目すべき有害事象を付録 2.7.4-26，治験薬との因果関係を否定できない有害事象を付録 2.7.4-27，重篤な有害事象を付録 2.7.4-28，治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を付録 2.7.4-29，治験中止に至った重篤な有害事象を付録 2.7.4-30 に示した。第 III 相試験で国際医学団体協議会報告（CIOMS）について，プラセボ対照安全性併合解析において重篤な有害事象を発現した全被験者に関する情報を P010 及び P011 試験の CSR に記載した [5.3.5.1: p010，5.3.5.1: p011]。PASI 部分レスポンダーの用量増量安全性併合解析の有害事象データを要約して 2.7.4.5.8 項に示した。

#### 2.7.4.1.1.3.3　有害事象

有害事象の解析は段階的方法（tiered approach）を用い，各段階ごとに異なる解析を実施した。特に注目すべき有害事象を Tier 1 有害事象とし，プラセボとの比較に関する統計的検定の名目 p 値及び 95%CI を算出した。Tier 2 の安全性評価項目は，プラセボとの比較のための点推定値とその 95%CI を用いて評価し，Tier 3 の安全性評価項目は投与群ごとの点推定値のみを算出した。Tier 1，2，及び 3 の安全性評価項目の定義を以下に示した。

層別 Miettinen and Nurminen（M&N）法を用いてプラセボとの比較のための名目 p 値（Tier 1 のみ）及び 95%CI（Tier 1 及び 2）を推定した。安全性併合解析方法は表 2.7.4-2，段階的な安全性評価項目の解析方法は表 2.7.4-3 に示した。段階的な有害事象の定義は，有害事象及び安全性併合解析に基づいている。

**表 2.7.4-2　　安全性併合解析／報告の方法**

| Safety Endpoint | Datasets | Methods |
|---|---|---|
| Tier 1 | Phase 2b and Phase 3: Placebo-controlled Safety Pool;<br>Phase 3: Placebo-controlled Safety Pool | M&N method for between-group differences in proportions, with the corresponding 95% CIs and nominal p-values |
| Tier 2 | Phase 2b and Phase 3: Placebo-controlled Safety Pool;<br>Phase 3: Placebo-controlled Safety Pool | M&N method for between-group differences in proportions, with the corresponding 95% CIs |
| Tier 3 | All safety pools | Counts and percentages<br>Exposure-adjusted incidence rates<br>(Phase 2b and Phase 3: Base Period Safety Pool only) |

M&N: Miettinen and Nurminen
[Source: 5.3.5.3-16: Table 6]

**表 2.7.4-3　第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析のための有害事象解析方法**

| Tier | Safety Endpoint | P-value | 95% CI for Between-group Difference | Descriptive Statistics |
|---|---|---|---|---|
| Tier 1 | Severe infections[a] | X | X | X |
| | Malignancies (excluding carcinoma in situ of the cervix) | X | X | X |
| | Non-melanoma skin cancer | X | X | X |
| | Melanoma skin cancer | X | X | X |
| | Confirmed Extended MACE | X | X | X |
| | Injection Site Reactions | X | X | X |
| | Drug-related Hypersensitivity Reactions | X | X | X |
| Tier 2 | Any AE | | X | X |
| | Any Serious AE | | X | X |
| | Any Drug-related AE[b] | | X | X |
| | Any Serious and Drug-related AE | | X | X |
| | Deaths | | X | X |
| | Discontinuation due to AE | | X | X |
| | Discontinuation due to Serious AE | | X | X |
| | Discontinuation due to Drug-related AE | | X | X |
| | Discontinuation due to Serious and Drug-related AE | | X | X |
| | Confirmed MACE | | X | X |
| | Confirmed thrombotic/embolic/ischemic CV AEs (including MACE and extended MACE) | | X | X |
| | Commonly occurring AEs or SOCs (incidence ≥ 1% of subjects in one of the treatment groups) | | X | X |
| Tier 3 | Summaries by SOC for general AEs, serious AEs, drug-related AEs, serious and drug-related AEs, and AEs resulting in discontinuation | | | X |

AE = adverse event; CV = cardiovascular; CI = confidence interval; MACE = major adverse cardiovascular event; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class
X = results will be provided
[a]Any infection meeting the regulatory definition of an SAE, or any infection requiring IV antibiotics whether or not reported as a serious event, as per the regulatory definition
[b] Drug-related refers to AEs considered by the investigator to be at least possibly associated with blinded trial medication
Adverse events references refer to both clinical and laboratory AEs.
Note: For Phase 2 and Phase 3: Base Period Safety Pool, Phase 3: Partial Responder Dose Increase Safety Pool, and Phase 3: Extension Safety Pool, all safety endpoints were considered Tier 3.
[Source: 5.3.5.3-16: Table 5]

曝露期間で調整した発現率

特定の有害事象の曝露期間で調整した発現率を，無作為割付け後に 1 件以上の有害事象を発現した被験者数を総曝露人年で除した値と定義した。解析表には 100 人年当たりの発現率，即ち曝露量で調整した発現率に 100 を乗じた値を示した。このような算出方法により，経時的に一定した有害事象発現リスクを推定できる。

第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析における曝露期間で調整した発現率を示した。以下に示す 2 種類の方法を用いて，20 週間の追跡調査期間中に有害事象を発現した被験者の数を確認した：

1. 20 週間の追跡調査期間中に発現したすべての有害事象を，被験者が受けた最終投与に起因すると判定する方法
2. 最終投与後 12 週間に発現した有害事象のみを，被験者が受けた最終投与に起因すると判定する方法

安全性併合解析における最終投与後に発現した有害事象

各安全性併合解析において，有害事象は有害事象発現前に受けた最終投与に起因するとされた。特に安全性併合解析の最終投与後で次の投与前に発現した有害事象は，安全性併合解析の最終投与に起因すると判定された。同様に，20 週間の追跡調査期間中に発現した有害事象も，被験者が受けた最終投与に起因するとされた。

例外として，ベース試験を完了し，延長試験に参加した被験者は，ベース試験の最終投与後で延長試験の初回投与前に発現した有害事象は，第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析の対象とされた。このような例外は，ベース試験のデータベース固定の際の操作上の煩雑さが原因であった。当該被験者は，ベース試験での最終投与と，延長試験での投与との間で投与薬物や投与量の変更を行わなかったことから，当該例外の影響は軽微である。

#### 2.7.4.1.1.3.4　安全性に関連する臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

臨床検査値，バイタルサイン，及び ECG のベースラインからの変化量を示した。3 試験は，それぞれ来院スケジュールが異なることから，結果を経時的に比較するために，第 IIb 相と第 III 相試験で共通の来院日に測定された値のみを比較した（重要な測定時点は一部例外）。治験の各パートで再割付したことから，第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析の概要では，継続曝露群のみを対象とした。各治験に共通の来院日を表 2.7.4-4 に示した。

また，肝機能検査値の増加について，当該事象の性質からすべての来院日の検査値を考慮して評価した。

**表 2.7.4-4　臨床検査値，バイタルサイン，及び ECG の各治験に共通の測定時点の要約（第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験及び第 III 相延長試験の安全性併合解析）**

| Parameter | Common Timepoints (Week) across P05495, P010, and P011[†] | Protocol: Available Time Points (Week) |
|---|---|---|
| Laboratory values | 0, 4, 12/16, 28, 52 | Base period:<br>• P05495: 0, 2, 4, 6, 8, 16, 20, 28, 40, 52<br>• P010: 0, 4, 12, 22, 28, 36, 44, 52, 64<br>• P011: 0, 4, 12, 22, 28, 36, 46, 52 |
| | 100, 124, 148, 172, 196, 220, 244 | Extension period:<br>• P010[‡]: 88, 100, 124, 148, 172, 196, 220, 244, 268<br>• P011: 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220, 244 |
| Vital signs | 0, 4, 8, 12, 16, 28, 40, 52 | Base period:<br>• P05495: 0, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 28, 34, 40, 46, 52<br>• P010: 0, 4, 8, 12, 16, 22, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 60, 64<br>• P011: 0, 4, 8, 12, 16, 22, 28, 32, 36, 40, 46, 52 |
| | 76, 88, 100, 112, 124, 136, 148, 160, 172, 184, 196, 208, 220, 232, 244 | Extension period:<br>• P010[‡]: 76, 88, 100, 112, 124, 136, 148, 160, 172, 184, 196, 208, 220, 232, 244, 256, 268<br>• P011: 60, 64, 76, 88, 100, 112, 124, 136, 148, 160, 172, 184, 196, 208, 220, 232, 244 |
| ECGs[§] | 0, 4, 12, 28, 52/64 | Base period:<br>• P010: 0, 4, 12, 28, 64<br>• P011: 0, 4, 12, 28, 52 |
| | 100, 124, 148, 172, 196, 220, 244 | Extension period:<br>• P010[‡]: 88, 100, 124, 148, 172, 196, 220, 244, 268<br>• P011: 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220, 244 |

[†] Exceptions for the important timepoints:

| Parameter | Common Timepoints (Week) across P05495, P010, and P011[†] | Protocol: Available Time Points (Week) |
|---|---|---|

- For laboratory values, Week 12 (P010 and P011) and Week 16 (P05495) were combined into "12/16," which is the end of the placebo-controlled period.
- Due to the limited timepoints available for the ECG data, Week 52 (P011) and Week 64 (P010) were combined into "52/64," which is the end of the base period.

[‡] Assuming Extension Week 0 to be Week 76. For subjects whose Extension Week 0 occurs at Week 68 or Week 72, based on last scheduled active dose in the base trial, observations from subsequent visits were combined into the common timepoint based on the reference extension trial week.
ECG = electrocardiogram
[§]ECG parameters include QT, QTcB, QTcF, and PR.
[Source: 5.3.5.3-16: Table 7]

#### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

全試験（第 I 相，第 IIb 相，及び第 III 相試験）における曝露状況を，実際に受けた投与量／投与薬物ごとに要約した。第 I 相試験では，曝露状況はチルドラキズマブを 1 回以上投与された被験者数を，曝露期間は投与回数を示している。第 I 相試験におけるチルドラキズマブ曝露被験者数及びチルドラキズマブ投与日数について，健康成人（P05661，P05776，及び P06306 試験）及び中等症から重症の尋常性乾癬患者別（P05382 及び P009 試験）に要約した。

第 IIb 相及び第 III 相試験（第 I 相試験に比べて，尋常性乾癬患者のチルドラキズマブ曝露期間が遥かに長い）では，各被験者の曝露期間を特定の投与量／薬物を投与された週数で評価した。チルドラキズマブでは，初回投与量を 4 週間の曝露，その後の投与量を 12 週間の曝露として集計した。

治験のパート間で投与量を変更，又はプラセボからチルドラキズマブへ変更することにより 1 回以上投与を受けた被験者は，各薬剤／投与量を投与された時点ごとに集計した。第 IIb 相（P05495 試験）及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の中等症から重症の尋常性乾癬患者のデータを併合してチルドラキズマブ及びプラセボの曝露状況を要約した。第 III 相試験（P011 試験）でのエタネルセプト曝露状況は CSR [5.3.5.1: p011] から引用した。

##### 2.7.4.1.2.1　第 I 相試験

チルドラキズマブの第 I 相試験は 2.7.4.1.1.1 項及び CSR [5.3.3.1: p004，5.3.3.1: p005，5.3.3.3: p007，5.3.3.2: p001，5.3.3.4: p009] に記載した。

第 I 相試験には，合計 222 例の被験者が登録され，そのうち 125 例は健康成人，97 例は乾癬患者である [付録 2.7.4-1，2.7.4.1.1.1 項]。健康成人数及び中等症から重症の乾癬患者数を投与量別にそれぞれ 2.7.4.1.2.1.1 項，2.7.4.1.2.1.2 項に示した。

###### 2.7.4.1.2.1.1　健康成人を対象とした試験

チルドラキズマブを何れかの用量で投与された健康被験者における治験薬への曝露状況の要約を投与量別に表 2.7.4-5 に示した。治験に組入れられた健康成人 125 例のうち，103 例はチルドラキズマブを単回投与，15 例はプラセボを単回投与した [付録 2.7.4-2，3]。7 例が無作為割付けされたが，治験薬投与前に治験を中止した。

**表 2.7.4-5　投与量別のチルドラキズマブ曝露状況_第 I 相試験 - 健康成人集団**
**1 回以上投与を受けた全被験者**

| MK-3222 | 1 Day | > 1 Day | Total Subjects | Duration Range | Mean Duration |
|---|---|---|---|---|---|
| AnyDose | 103 | 0 | 103 | 1to1days | 1.0days |
| 0.1mg/kgIV | 4 | 0 | 4 | 1to1days | 1.0days |

| MK-3222 | 1 Day | > 1 Day | Total Subjects | Duration Range | Mean Duration |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.5mg/kgIV | 4 | 0 | 4 | 1to1days | 1.0days |
| 3mg/kgIV | 8 | 0 | 8 | 1to1days | 1.0days |
| 10mg/kgIV | 12 | 0 | 12 | 1to1days | 1.0days |
| 50mgSC | 30 | 0 | 30 | 1to1days | 1.0days |
| 200mgSC | 27 | 0 | 27 | 1to1days | 1.0days |
| 400mgSC | 18 | 0 | 18 | 1to1days | 1.0days |

Each subject who received MK-3222 is counted once on the "Any Dose" row in the column that reflects the total duration of exposure to MK-3222.

Each subject is counted again on one or more specific dose category rows that correspond to the actual dose(s) received. On each applicable specific dose row, the subject is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific dose.

[Source: ISSPH1: analysis-adsl, ISSPH1: tabulations-explus] SourceはSASシステム中の電子的データのため5章に含めなかった。

#### 2.7.4.1.2.1.1.1 異なる人種及び民族がチルドラキズマブの薬物動態に与える影響（P06306 試験）における日本人集団

Ethnic sensitivity 試験（P06306 試験）は 53 例の健康成人男女が皮下投与を行った Part 1 に組み入れられた（日本人：22 例，白人：19 例，及び中国人：12 例）。Part 2 は静脈内投与で日本人が 6 例組み入れられた [付録 2.7.4-59]。

#### 2.7.4.1.2.1.2 乾癬患者を対象とした試験

チルドラキズマブを投与された乾癬患者における治験薬曝露被験者数の要約を投与量別に表 2.7.4-6 に示した。P009 試験で投与された CYP カクテルへの曝露状況について 5.3.3.4: p009: Table 12-2 に示した。

第 I 相試験に組入れられた中等症から重症の乾癬患者 97 例のうち，75 例がチルドラキズマブ，20 例がプラセボを 1 回以上投与された [付録 2.7.4-2, 3]。P009 試験の被験者 1 例が無作為割付けされ，CYP プローブ基質のカクテルを単回投与されたが，チルドラキズマブ投与開始前に治験を中止した。また乾癬患者 1 例が治験薬投与開始前に治験を中止した。

**表 2.7.4-6　投与量別のチルドラキズマブ曝露状況_第 I 相試験 - 乾癬患者集団 1 回以上投与を受けた全被験者**

| MK-3222 | 1 Day | > 1 Day | Total Subjects | Duration Range | Mean Duration |
|---|---|---|---|---|---|
| AnyDose | 2 | 73 | 75 | 1to3days | 2.7days |
| 0.05mg/kgIV | 1 | 5 | 6 | 1to3days | 2.7days |
| 0.1mg/kgIV | 0 | 6 | 6 | 3to3days | 3.0days |
| 0.5mg/kgIV | 0 | 3 | 3 | 3to3days | 3.0days |
| 3mg/kgIV | 0 | 21 | 21 | 3to3days | 3.0days |
| 5mg/kgIV | 0 | 3 | 3 | 3to3days | 3.0days |
| 10mg/kgIV | 0 | 17 | 17 | 2to3days | 2.9days |
| 200mgSC | 1 | 18 | 19 | 1to2days | 1.9days |

Each subject who received MK-3222 is counted once on the "Any Dose" row in the column that reflects the total duration of exposure to MK-3222.

Each subject is counted again on one or more specific dose category rows that correspond to the actual dose(s) received. On each applicable specific dose row, the subject is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific dose.

[Source: ISSPH1: analysis-adsl, ISSPH1: tabulations-explus] SourceはSASシステム中の電子的データのため5章に含めなかった。

#### 2.7.4.1.2.2　第 IIb 相及び第 III 相試験

第 IIb 相及び第 III 相試験の詳細を 2.7.3.2.1 項，2.7.3.2.2 項，及び 2.7.3.2.3 項，並びに個々の CSR [5.3.5.1: p003，5.3.5.1: p010，5.3.5.1: p011] にまとめた。

治験期間中（P05495 及び P011 試験では 52 週間，P010 試験では 64 週間）の治験薬曝露状況について，無作為割付けされてチルドラキズマブを何れかの用量で投与された被験者全体を用量群別に表 2.7.4-7，プラセボ投与被験者を表 2.7.4-8，エタネルセプト（P011 試験）投与被験者を表 2.7.4-9 に示した。またベース試験＋延長試験中の治験薬曝露状況は，無作為割付けされてチルドラキズマブを何れかの用量で投与された被験者全体を用量群別に表 2.7.4-10 に示した。

ベース試験中にチルドラキズマブを投与された被験者は延べ 1,994 例であった（内訳は投与量 5 mg：42 例；25 mg：123 例；100 mg：1,083 例；200 mg：1,041 例）。ベース試験のチルドラキズマブ平均投与期間は 53.9 週で，これは 2,059.04 人年の曝露期間に相当した。ベース試験にプラセボを投与した被験者は延べ 588 例であった。平均投与期間は 19.4 週で，218.86 人年の曝露期間に相当した。

第 IIb 相及び第 III 相試験で日本人被験者計 204 例が組み入れられ，チルドラキズマブあるいはプラセボを投与した。第 IIb 相試験（P05495 試験）では計 46 例が無作為割付けされ，内訳は Part 1 でプラセボ群（7 例），チルドラキズマブ 5 mg 群（5 例），25 mg 群（13 例），100 mg 群（11 例），200 mg 群（10 例）であった。第 III 相試験（P010 試験）では 158 例の日本人被験者が組み入れられ，Part 1 でプラセボ群（32 例），チルドラキズマブ 100 mg 群（64 例），200 mg 群（62 例）であった。これらの被験者は続く Part 2 及び 3 で，チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に再度割り付けられた [5.3.5.1: p010: Table 14.1.2-5, 14.1.2-6 and 14.1.2-7]。

P011 試験のエタネルセプト平均投与期間は，エタネルセプトを週 2 回投与した被験者では 79.6 日（Part 1），エタネルセプトを週 1 回投与した被験者では 107.5 日（Part 2）であった。なお，P011 試験には日本人被験者は参加しなかった。

**表 2.7.4-7　　チルドラキズマブの曝露状況第 IIb 相及び第 III 相試験 – ベース試験 1 回以上投与を受けた全被験者**

| MK-3222 | >0 to < 12 | >=12 to < 28 | >=28 to < 52 | >=52 to < 64 | >= 64 | Total | Duration | Mean Duration | Total Exposure |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | weeks | weeks | weeks | weeks | weeks | Subjects | Range(weeks) | (weeks) | (subject-year) |
| Any Dose | 32 | 72 | 499 | 223 | 1168 | 1994 | 4to88 | 53.9 | 2059.04 |
| 5mg | 2 | 27 | 3 | 0 | 10 | 42 | 4to64 | 27.7 | 22.31 |
| 25mg | 3 | 28 | 34 | 1 | 57 | 123 | 4to64 | 46.5 | 109.55 |
| 100mg | 6 | 122 | 413 | 98 | 444 | 1083 | 4to76 | 48.1 | 998.32 |
| 200mg | 21 | 81 | 423 | 106 | 410 | 1041 | 4to76 | 46.6 | 928.87 |

Each subject is counted once on each applicable dosage category row.
This table reflects transient cross-treatments.
For MK-3222, each priming dose is counted as 4 weeks of exposure and each subsequent dose is counted as 12 weeks.
[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 2]

**表 2.7.4-8　　プラセボの曝露状況　第 IIb 相及び第 III 相試験 – ベース試験 1 回以上投薬された被験者**

| Placebo | >0 to < 12 | >=12 to < 28 | >=28 to < 52 | >=52 to < 64 | >= 64 | Total | Duration | Mean Duration | Total Exposure |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | weeks | weeks | weeks | weeks | weeks | Subjects | Range (weeks) | (weeks) | (subject-year) |
| Any Dose | 20 | 410 | 158 | 0 | 0 | 588 | 4to40 | 19.4 | 218.86 |

Each subject is counted once on each applicable dosage category row.
This table reflects transient cross-treatments.
Each priming dose is counted as 4 weeks of exposure and each subsequent dose is counted as 12 weeks.
[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 3]

**表 2.7.4-9　　エタネルセプトの曝露状況（P011 試験）_（無作為割付けされた全被験者）ベース試験**

| | Etanercept QW | Etanercept BIW |
|---|---|---|
| 0-2 Weeks | 8 | 10 |
| 3-4 Weeks | 6 | 8 |
| 5-8 Weeks | 1 | 272 |
| 9-12 Weeks | 6 | 8 |
| 13-16 Weeks | 2 | 5 |
| 17-28 Weeks | 281 | 6 |
| >28 Weeks | 0 | 0 |
| Total Subjects | 304 | 309 |
| Duration Range (Days) | 3.5 to 119 | 3.5 to 84 |
| Mean Duration (Days) | 107.5 | 79.6 |

Each subject is counted once on each applicable dosage category column.
This table reflects transient cross-treatments.
Only subjects treated during the indicated phase of the trial period are included in the table.
QW: once a week; BIW: twice a week
[Source: 5.3.5.1: p011,Table 12-3]

**表 2.7.4-10　　チルドラキズマブの曝露状況_第 IIb 相及び第 III 相試験–ベース試験＋延長試験_1 回以上投与を受けた全被験者**

| MK-3222 | < 52 weeks | >= 52[a] weeks | >= 78[b] weeks | >= 104 weeks | Total Subjects | Duration Range (weeks) | Mean Duration (weeks) | Total Exposure (subject-year) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Dose | 438 | 1556 | 1177 | 987 | 1994 | 4 to 184 | 91.7 | 3505.39 |
| 5 mg | 32 | 10 | 0 | 0 | 42 | 4 to 64 | 27.7 | 22.31 |
| 25 mg | 65 | 58 | 0 | 0 | 123 | 4 to 64 | 46.5 | 109.55 |
| 100 mg | 411 | 672 | 587 | 469 | 1083 | 4 to 184 | 82.3 | 1708.96 |
| 200 mg | 354 | 687 | 570 | 451 | 1041 | 4 to 184 | 83.4 | 1664.57 |

[a]:Includes subjects with exposure > 78 weeks and subjects with exposure > 104 weeks.
[b]:Includes subjects with exposure > 104 weeks.
Each subject is counted once on each applicable dosage category row.
This table reflects transient cross-treatments.
For MK-3222, each priming dose is counted as 4 weeks of exposure and each subsequent dose is counted as 12 weeks.
[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 4]

#### 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

被験者のベースライン特性，合併症及び併用薬について，第 IIb 相（P05495 試験）及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）のデータを併合して以下に示した。第 I 相試験では，被験者のベースライン特性データのみを以下の被験者集団別に示した：健康成人（P05661，P05775，及び P06306 試験）；乾癬患者（P05382 及び P009 試験）。

##### 2.7.4.1.3.1　ベースライン特性

###### 2.7.4.1.3.1.1　第 I 相試験

治験薬を何れかの用量で投与された被験者 222 例の内訳は，健康成人 125 例，中等症から重症の乾癬患者 97 例であった [2.7.4.1.2.1 項]。治験薬に曝露した健康成人，乾癬患者の人口統計学的情報を以下に示した。

###### 2.7.4.1.3.1.1.1 健康成人を対象とした試験

付録 2.7.4-4 に第 I 相試験でチルドラキズマブ又はプラセボを投与された健康成人のベースライン特性を要約した。男性 56 例（47.5%），女性 62 例（52.5%），年齢中央値（範囲）は 23 歳（18～45 歳）であった。ほとんどの被験者が白人（56.8%）とアジア人（41.5%）であった。健康成人集団の平均［標準偏差（SD）］BMI は 23（4）$kg/m^2$ であった。

###### 2.7.4.1.3.1.1.2 乾癬患者を対象とした試験

付録 2.7.4-5 に第 I 相試験でチルドラキズマブ又はプラセボを投与された乾癬患者のベースライン特性を要約した。男性 73 例（76%），女性 23 例（24%），年齢中央値（範囲）は 47.5 歳（22～65 歳），ほとんどの被験者が白人（91.7%）であった。乾癬患者集団の平均（SD）BMI は 31（6）$kg/m^2$，平均体重は 95 kg（60～157 kg），ベースライン時の PASI スコア中央値（範囲）は 17（11～44）であった。

###### 2.7.4.1.3.1.2　第 IIb 相及び第 III 相試験

###### 2.7.4.1.3.1.2.1 全体集団

第 IIb 相及び第 III 相試験のベース試験において無作為割付けされた全被験者のベースライン特性を付録 2.7.4-6 に示した。被験者の多くは男性（71.4%）で 65 歳未満（91.1%）であった。年齢の中央値（範囲）は 46.0 歳（18～82 歳）であった。人種は被験者の 81.8%が白人，民族は 90.3%がヒスパニック系又はラテン系以外と報告されている。被験者（84.1%）の多くで関節症性乾癬の既往はなかった。体表面積当たりの病変が占める割合は中央値（範囲）で 26%（5～100%）であった。ベースライン時の PASI スコア平均値（SD）は 20.0（7.7）であり，多くの被験者（82.5%）が，ベースライン時に乾癬に対する生物製剤による治療経験は無かった。

###### 2.7.4.1.3.1.2.2 日本人集団

第Ⅲ相試験（P010 試験）における日本人のベースライン特性を付録 2.7.4-61 及び付録 2.7.4-62 に示した。多くの被験者は男性（78.5%）であり，そのほとんどは 65 歳未満であった（89.2%）。ベースライン時の PASI スコア平均値（SD）は 25.7（10.8）であった。ほとんどの被験者（94.9%）は前治療で生物製剤を使用していなかった [5.3.5.1: p010: Table 14.1.2-3]。

#### 2.7.4.1.3.2　既往歴・合併症

##### 2.7.4.1.3.2.1　第 IIb 相及び第 III 相試験

第 IIb 相及び第 III 相試験のベース試験において無作為割付けされた全被験者の既往歴／合併症を，器官別大分類（SOC）別に付録 2.7.4-7 に示した。全被験者において，ベースライン時に 1 種類以上の既往歴・合併症が認められた。予測したとおりベースライン時に全投与群において認められた既往歴・合併症のうち，発現割合が最も高かった SOC は「皮膚および皮下組織障害」であり，その中でも乾癬が最も多く見られた（全投与群の 100%）。次いで多く見られた SOC は「血管障害」（全投与群の 29.1%）［主として高血圧（全投与群の 27.1%）］；「筋骨格系および結合組織障害」（全投与群の 29.2%）［主として関節症性乾癬（全投与群の 10.2%）及び背部痛（全投与群の 4.8%）］；「代謝および栄養障害」（全投与群の 28.1%）［主として肥満，高脂質血症，高コレステロール血症及び 2 型糖尿病（全投与群のそれぞれ 6.8，6.5，6.0 及び 5.1%）］であった。

P010 試験の日本人の既往歴・合併症（発現割合 > 5%）に関するデータを付録 2.7.4-63 に示した。

#### 2.7.4.1.3.3　併用薬

##### 2.7.4.1.3.3.1　第 IIb 相及び第 III 相試験

第 IIb 相及び第 III 相試験のベース試験中に特定の併用薬を服用した被験者（発現割合 > 0%）について付録 2.7.4-8 に示した。被験者の多くが 1 種類以上の併用薬を服用していた（84.1%）。全投与群で比較的多く使用されていた併用薬の種類は，鎮痛薬（38.3%），抗炎症薬及び抗リウマチ薬（33.0%），全身投与の抗生物質（29.9%），レニンアンジオテンシン系阻害薬（21.8%），全身投与の抗ヒスタミン薬（15.7%），及び胃酸関連疾患の治療薬（15.4%）であった。最も高頻度に使用された特定の薬剤は，イブプロフェン（16.9%），アセトアミノフェン（14.2%），及びアスピリン（12.3%）であった。

P010 試験の日本人における併用薬に関するデータを付録 2.7.4-64 に示した。

### 2.7.4.2　有害事象

本項では第 I 相試験の有害事象を最初に記載し [2.7.4.2.1 項]，次いで第 IIb 相と第 III 相試験（プラセボ対照のベース試験）を併合した有害事象データ [2.7.4.2.2 項]，及び第 III 相試験の延長試験を併合した有害事象 [2.7.4.2.3 項] を記載した。

第 I 相試験では，3 コホートの有害事象データを以下の被験者集団ごとに示した：健康成人（P05661，P05776，及び P06306 試験）及び中等症から重症の乾癬患者（P05382 及び P009 試験）。第 I 相試験で発現した有害事象は MedDRA Ver. 19.0 を用いてコーディングした。

2.7.4.1.1 項に記載したとおり，第 IIb 相（P05495 試験）及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）のデータを併合し，一般的な以下の解析方法を用いて評価した：

- プラセボ対照期間中に発現した有害事象を併合した場合の有害事象発現割合の解析
- ベース試験中に発現した有害事象を併合し，曝露期間で調整した有害事象発現率の解析（追跡調査期間 100 人年当たり）

第 III 相延長試験（P010 及び P011 試験）［データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（P010 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）］の有害事象データを併合して安全性の一覧表を作成した。

第 IIb 相及び第 III 相試験の有害事象は MedDRA Ver. 19.1 を用いてコーディングした。

有害事象の定義及び集計方法は，すべての治験で同一のものを使用し，各治験で自発報告された有害事象を記録した。例えば以下の定義は P010 試験の定義を転載したものである：

有害事象とは医薬品を投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事で，当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり，有害事象とは医薬品が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状，又は病気のことであり，当該医薬品との因果関係を問わない。

有害事象はすべて被験者の原資料及び CRF に記録した。有害事象ごとに，発現日，消失日，重症度，治験薬との因果関係を記録した。また有害事象発現時の措置又は転帰（投与中止など）も記録した。

有害事象の重症度分類には，以下の定義を用いた：

軽度　　：徴候，症状又は事象が認められるが，忍容可能である

中等度　：不快感のため日常的活動が妨げられ，処置を要するもの

高度　　：日常的活動が不能となる，又は臨床上重大な影響が認められ，処置を要するもの。

治験責任（分担）医師は入手可能な情報に基づき，すべての有害事象について治験薬投与との因果関係を評価した。

治験薬投与開始後に新たに発現した場合，又はスクリーニング時に既に存在していた事象が，治験薬投与開始後に重症度が上昇した場合又は悪化した場合を治験治療下で発現した有害事象とした。治験責任（分担）医師及び／又は指名された治験関連スタッフが，有害事象と治験薬との因果関係を以上の基準に基づき各治験実施計画書に従って判定した。

### 2.7.4.2.1 有害事象の解析 - 第 I 相試験

本項は以下のように構成されている：2.7.4.2.1.1.1 項では治験期間中に健康成人で発現した有害事象を要約し，SOC 別に臨床検査値異常の有害事象も含めたすべての特に注目すべき有害事象 [2.7.4.2.1.1.1.2 項] 及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象 [2.7.4.2.1.1.1.3 項] を解析した。2.7.4.2.1.1.2 項では，治験期間中に中等症から重症の乾癬患者で発現した有害事象を要約し，SOC 別に臨床検査値異常の有害事象も含めてすべての特に注目すべき有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象をそれぞれ 2.7.4.2.1.1.2.2 項，2.7.4.2.1.1.2.3 項に示した。健康成人及び乾癬患者において死亡例は認められなかった [2.7.4.2.1.2 項]；その他の重篤な有害事象については 2.7.4.2.1.3 項，その他の重要な有害事象については 2.7.4.2.1.4 項にまとめた。

#### 2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

##### 2.7.4.2.1.1.1　健康成人を対象とした試験 - 併合

###### 2.7.4.2.1.1.1.1　有害事象の要約

健康成人を対象としたチルドラキズマブの単回投与第 I 相試験 3 試験［P05661（静脈内投与），P05776（皮下投与），及び P06306 試験（Part 1 では皮下投与，Part 2 では静脈内投与）のデータを併合して，健康成人でチルドラキズマブ及びプラセボ曝露後に発現した有害事象を評価した。有害事象の要約には，チルドラキズマブ又はプラセボ曝露後に発現した有害事象すべてを含める。P05661 及び P05776 試験は，盲検，プラセボ対照試験であるが，P06306 試験はプラセボ対照を設定していない非盲検試験である。

第 I 相試験でチルドラキズマブ又はプラセボを投与した健康成人において発現した有害事象の要約を表 2.7.4-11 に示した。第 I 相試験におけるチルドラキズマブ単回投与被験者は 103 例，プラセボ単回投与は 15 例であり，1 件以上の有害事象が認められた被験者は，チルドラキズマブ単回投与 103 例中 85 例（82.5%），プラセボ単回投与 15 例中 12 例（80%）であった。被験者 1 例（1.0%）は，チルドラキズマブ投与後に発現した有害事象が原因で治験を中止したが，治験薬との因果関係なしと判定された。有害事象の簡潔な記述を 2.7.4.2.1.4.1.1 項に示した。チルドラキズマブ投与群では，1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者は 3 例（2.9%），これらの重篤な有害事象のうち，チルドラキズマブと因果関係を否定できないと判定されたものはなかった。プラセボ群では有害事象が原因で投与を中止した被験者はなかったが，1 例に 4 件の重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象の一覧を付録 2.7.4-17 に示した。すべての重篤な有害事象の記述を各 CSR に記載した [5.3.3.1: p004: 12.3，5.3.3.3: p007: 12.2.4.1]。

**表 2.7.4-11　有害事象の要約_第 I 相試験 – 健康成人集団_1 回以上投与を受けた全被験者**

| | MK-3222 | | Placebo | | Post-Study | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 103 | | 15 | | 118 | | 118 | |
| with one or more adverse events | 85 | (82.5) | 12 | (80.0) | 0 | (0.0) | 97 | (82.2) |
| with no adverse event | 18 | (17.5) | 3 | (20.0) | 118 | (100.0) | 21 | (17.8) |
| with drug-related† adverse events | 34 | (33.0) | 6 | (40.0) | 0 | (0.0) | 40 | (33.9) |
| with serious adverse events | 3 | (2.9) | 1 | (6.7) | 0 | (0.0) | 4 | (3.4) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

| | MK-3222 | | Placebo | | Post-Study | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| discontinued due to a serious adverse event | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
[Source: ISSPH1: analysis-adsl, ISSPH1: tabulations-aeplus] SourceはSASシステム中の電子的データのため5章に含めなかった。

#### 2.7.4.2.1.1.1.2 特に注目すべき有害事象

健康成人を対象としたすべての第 I 相試験で報告された臨床検査値異常の有害事象を含むすべての有害事象（≥ 0%）を，投与量別，すべてのチルドラキズマブ投与群を併合して付録 2.7.4-9, 10 に示した。チルドラキズマブ投与後に最も多くみられた有害事象は上気道感染（28 例，27.2%），頭痛（28 例，27.2%），注射部位内出血（10 例，9.7%），月経困難症（8 例，7.8%），悪心（8 例，7.8%），筋肉痛（8 例，7.8%），挫傷（8 例，7.8%），注射部位疼痛（7 例，6.8%），浮動性めまい（6 例，5.8%），下痢（6 例，5.8%），発疹（5 例，4.9%），及び注射部位紅斑（5 例，4.9%）であった。プラセボ投与後に被験者 1 例以上で認められた有害事象は，頭痛（6 例，40.0%），上気道感染（6 例，40.0%），偏頭痛（2 例，13.3%），鼻炎（2 例，13.3%），及び注射部位紅斑（2 例，13.3%）であった。

#### 2.7.4.2.1.1.1.3 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

健康成人を対象とした第 I 相試験すべての併合解析において，チルドラキズマブ投与被験者 34 例（33%），プラセボ投与被験者 6 例（40%）で，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できないと判定された有害事象が認められた。これらの有害事象を付録 2.7.4-11, 12 に示した。チルドラキズマブ投与後に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象のうち，最も多くみられたものは，注射部位内出血（10 例，9.7%），頭痛（8 例，7.8%），注射部位疼痛（6 例，5.8%），及び注射部位紅斑（5 例，4.9%）であった。プラセボ投与後に 1 例以上で発現した治験薬との因果関係を否定的できない有害事象は，頭痛（3 例，20.0%）及び注射部位紅斑（2 例，13.3%）であった。

### 2.7.4.2.1.1.2 乾癬患者を対象とした試験 - 併合

#### 2.7.4.2.1.1.2.1 有害事象の要約

中等症から重症の乾癬患者を対象とした第 I 相試験 2 試験（P05382 及び P009 試験）の併合解析を実施して，チルドラキズマブ又はプラセボ曝露後の有害事象を検討した。当該有害事象の要約では，チルドラキズマブ又はプラセボ曝露後のすべての有害事象を投与群別に分類した。P05382 試験は盲検化プラセボ対照試験であり，P009 試験はプラセボ対照を設定しない非盲検の試験であった。

P009 試験は，チルドラキズマブを CYP プローブ基質のカクテルと併用投与したときの薬物相互作用（DDI）の可能性を検討するための 2 期で構成される試験デザインであったことから，P009 試験の被験者は 1 分類以上の投与群で集計できる（チルドラキズマブ単剤投与群，チルドラキズマブ + その他の薬剤併用投与群，及びその他の薬剤単剤投与群）。しかしながら，チルドラキズマブの安全性プロファイルは，CYP プローブ基質の単回投与による影響を受けなかったことから，チルドラキズマブ単剤投与群とチルドラキズマブ＋その他の薬剤併用投与群を併合して有害事象を示した [5.3.3.4: p009: 12.2]。

中等症から重症の乾癬患者で 1 回以上チルドラキズマブの静脈内（P05382 試験）又は皮下投与（P009 試験）を受けた被験者は 75 例，1 回以上プラセボ投与（P05382 試験）を

受けた被験者は 20 例であった。1 件以上有害事象を発現した被験者はチルドラキズマブ投与群 58 例（77.3%），プラセボ群 15 例（75%）であった。投与と特定の有害事象との間に因果関係は認められなかった。チルドラキズマブ投与後にチルドラキズマブとの因果関係を否定できない有害事象のために治験中止に至った被験者は 2 例（2.7%）であった。これらの各有害事象について 2.7.4.2.1.4.1.2 項に記載した。1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者は 9 例（12.0%）で，2 例が治験薬と因果関係を否定できないと判断された（感染性皮膚嚢腫及び痙攣発作）。重篤な有害事象の一覧を付録 2.7.4-18，治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係を否定できないと判定された重篤な有害事象の要約を 2.7.4.2.1.3.2 項に示した。またすべての重篤な有害事象を各 CSR に記載した [5.3.3.2: p001: 12.2.4.1，5.3.3.4: p009: 12.2.4.1]。プラセボ群では有害事象が原因で投与中止に至った被験者は 1 例（5%）であり，重篤な有害事象を発現した被験者はなかった。

乾癬患者を対象としたすべての第 I 相試験で認められた有害事象を要約した [表 2.7.4-12]。

**表 2.7.4-12　有害事象の要約_第 I 相試験 – 乾癬患者集団_1 回以上に投与を受けた全被験者**

| | MK-3222 | | Other | | Placebo | | Post-Study | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 75 | | 20 | | 20 | | 96 | | 96 | |
| with one or more adverse events | 58 | (77.3) | 3 | (15.0) | 15 | (75.0) | 1 | (1.0) | 75 | (78.1) |
| with no adverse event | 17 | (22.7) | 17 | (85.0) | 5 | (25.0) | 95 | (99.0) | 21 | (21.9) |
| with drug-related† adverse events | 17 | (22.7) | 0 | (0.0) | 3 | (15.0) | 0 | (0.0) | 20 | (20.8) |
| with serious adverse events | 9 | (12.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 9 | (9.4) |
| with serious drug-related adverse events | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.1) |
| who died | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.1) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.1) |
| discontinued due to a serious adverse event | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.1) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.1) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MK-3222 includes subjects who received CYP probe on top of MK-3222 in P009.
[Source: ISSPH1: analysis-adsl, ISSPH1: tabulations-aeplus] SourceはSASシステム中の電子的データのため5章に含めなかった。

#### 2.7.4.2.1.1.2.2　特に注目すべき有害事象

乾癬患者を対象としたすべての第 I 相試験で報告された臨床検査値異常も含むすべての有害事象（≥ 0%）を投与量別，すべてのチルドラキズマブ投与群を併合し，また，すべての投与群を併合して付録 2.7.4-13, 14 に示した。チルドラキズマブ投与後に最も多くみられた有害事象は，頭痛（13 例，17.3%），上気道感染（11 例，14.7%），鼻咽頭炎（11 例，14.7%），咳嗽（9 例，12%），高血糖（5 例，6.7%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4 例，5.3%），及び鼻炎（4 例，5.3%）であった。プラセボ投与後に最も多くみられた有害事象は，副鼻腔炎（3 例，15%），上気道感染（3 例，15%），咳嗽（3 例，15%），関節痛（3 例，15%），頭痛（3 例，15%），鼻咽頭炎（2 例，10%），疲労（2 例，10%），及び乾癬（2 例，10%）であった。

#### 2.7.4.2.1.1.2.3 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

中等症から重症の乾癬患者を対象とした第 I 相試験 2 試験の有害事象データを併合した解析では，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できない有害事象が，チルドラキズマブ投与群の 17 例（22.7%），プラセボ群の 3 例（15%）で認められた。これらの有害事象を要約して付録 2.7.4-15, 16 に示した。チルドラキズマブ投与後に 1 例以上で認められた有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例，2.7%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 例，2.7%）のみであった。プラセボ投与後では，被験者 2 例以上で発現した有害事象は認められなかった。

### 2.7.4.2.1.2　死亡

チルドラキズマブの第 I 相試験 5 試験（P05661，P05776，P06306，P05382，及び P009 試験）では死亡例は認められなかった。

### 2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

健康成人及び乾癬患者を対象としたチルドラキズマブ第 I 相試験プログラムで 1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者は 13 例（投与被験者の 6.1%）であった。そのうち 2 件の重篤な有害事象は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できないと判定された。当該 2 件の重篤な有害事象は共に乾癬患者で発現した。健康成人及び乾癬患者で発現した重篤な有害事象，治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を 2.7.4.2.1.3.1 項，2.7.4.2.1.3.2 項に記載した。

#### 2.7.4.2.1.3.1　健康成人を対象とした試験

健康成人を対象とした 3 試験（P05661，P05776，及び P06306 試験）では，治験薬投与被験者 118 例中 4 例（3.4%）で 7 件の重篤な有害事象が発現した。内訳はチルドラキズマブ投与 3 例で各 1 件の重篤な有害事象（P06306 試験：虫垂炎，P06306 試験：自殺念慮，P05661 試験：チクングニヤウイルス感染），プラセボ投与被験者 1 例（P05661 試験）で 4 件の重篤な有害事象が発現した。これらの重篤な有害事象のうち，治験薬と因果関係を否定できないと判断されたものはなく，治験終了時までにすべて回復した。被験者別の重篤な有害事象一覧表を付録 2.7.4-17 に示した。それぞれの重篤な有害事象は CSR に詳細を記載した [5.3.3.1: p004: 12.3，5.3.3.3: p007: 12.2.4.1]。

#### 2.7.4.2.1.3.2　乾癬患者を対象とした試験

乾癬患者を対象とした 2 試験（P05382 及び P009 試験）では，被験者 9 例（12%）に 12 件の重篤な有害事象が発現した（P05382 試験：上肢骨折，足関節部骨折，気胸，皮膚擦過傷，心筋壊死マーカー上昇，筋炎，サイトメガロウイルス感染，痙攣発作，肺塞栓症，肺高血圧症，顔面骨骨折；P009 試験：感染性皮膚嚢腫）。12 件の重篤な有害事象はすべて，チルドラキズマブ投与後に発現した有害事象であり，そのうち 1 件は治験終了後に発現した。当該重篤な有害事象の 2 件（痙攣発作及び頚部の感染性皮膚嚢腫）は，治験責任（分担）医師により，治験薬との因果関係を否定できないと判断された。重篤な有害事象は肺塞栓症と肺高血圧症を除いて，治験終了時までに寛解した。肺塞栓症と肺高血圧症は共に，被験者 1 例で報告され，治験終了時にも継続していると判断された。それぞれの重篤な有害事象は CSR [5.3.3.2: p001: 12.2.4.1，5.3.3.4: p009: 12.2.4.1] に記載した。被験者別の重篤な有害事象一覧を付録 2.7.4-18 に示した。

P05382 試験ではチルドラキズマブ 10 mg/kg 静脈内投与の 2 回目投与後 17 日目（Day 75）に，被験者 1 例で痙攣発作の重篤な有害事象が発現し，被験者は約 1 分間意識を消失して倒れたことが目撃され，痙攣も認められた。失禁又は損傷は認められなかった。被験者は救急治療室で検査を受け，その後退院した。検査した医師によると，被験者は全身痙攣を起こしていた。頭部の CT スキャンでは異常所見は認められなかった。当該事象発現

前の来院時（Day 72）には，アルコール摂取が原因で一時的な AST（254 U/L，ULN 41 U/L）及び ALT（164 U/L，ULN 54 U/L）の増加，並びに血小板数の減少（109 × $10^3$/$mm^3$；正常値下限 145 × $10^3$/$mm^3$）が認められたが，Day 92 までにすべて基準値範囲に回復した。全身痙攣の重篤な有害事象は，治験薬と因果関係を否定できないと判断された。因果関係の評価に際して考えられる交絡因子は，長期の睡眠不足と，重篤な有害事象発現前に被験者がアルコールとジアゼパムの摂取量の減少を試みたことである。重篤な有害事象発現約 1 ヵ月後に頭部の磁気共鳴画像法（MRI）検査を実施した結果，頭頂部嚢胞性病変が認められ，実質性嚢胞，又は陳旧性ラクナ梗塞の嚢胞性グリオーシス領域であると判断された。当該被験者を追跡調査した結果，被験者は何事もなく回復した。

P009 試験では，被験者 1 例でチルドラキズマブ 200 mg 皮下投与後 18 日目に感染性皮膚嚢腫の重篤な有害事象が発現した。当該重篤な有害事象は，治験責任（分担）医師により，重症度は中等度であり，チルドラキズマブとの因果関係を否定できないと判定された。被験者は，左顎下部の接触痛のある境界明瞭な局所発赤と腫脹を呈して入院した。外科専門医による診察の結果，罹患部位の超音波検査，血液学的検査，及び C 反応性タンパク（CRP）の検査が必要であるとされた。臨床検査値は，白血球数が 12.64 × $10^9$/L（ULN = 10.0 × $10^9$/L）に増加，CRP 値が 63.55 mg/L（ULN=5.0 mg/L）に増加したことを除いて，すべて基準値範囲内であった。左頸中央部の超音波検査で，皮下脂肪組織に 3.0 × 1.8 cm の大きさの不均質な化膿性損傷，リンパうっ滞，軟部組織の浮腫，及び浸潤が認められた。同側 2 リンパ節の構造は正常で，最大のリンパ節で 1.4 × 0.7 cm の大きさであった。被験者は，当該膿瘍発現前には感染症の既往歴は無かったが，頸部を引っかく癖があったと報告している。同日に，塩酸プロカインを用いた局所麻酔の後，膿瘍ドレナージの外科処置を行い，3～4 mL の膿を排出した。排出された滲出物検体の細菌培養は実施しなかった。術後 5 日間に渡り，セフトリアキソンナトリウム 1 g/日が処方された。その 3 週間後，被験者は追跡調査来院のため入院した。外科医の評価で，創傷は完全に治癒していると判断された。被験者は当該重篤な有害事象が原因で治験中止に至った。

#### 2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

##### 2.7.4.2.1.4.1　治験中止に至った有害事象

第 I 相試験プログラム（P05661，P05776，P06306，P05382，及び P009 試験）では，有害事象が原因で治験を中止した被験者は 7 例であった。そのうち 3 例は，治験薬投与開始前に治験を中止した。健康成人及び乾癬患者において治験中止に至った有害事象をそれぞれ 2.7.4.2.1.4.1.1 項，2.7.4.2.1.4.1.2 項に示した。

###### 2.7.4.2.1.4.1.1　健康成人を対象とした試験

健康成人を対象とした試験（P05661，P05776，及び P06306 試験）の併合解析では，有害事象が原因で治験中止に至った被験者は 4 例であった。治験中止に至った有害事象の一覧を付録 2.7.4- 19 に示した。4 例中 3 例は P05776 試験において治験薬投与開始前に治験中止に至った。残りの 1 例は P06306 試験の Day 63 に自殺念慮の重篤な有害事象が原因で治験を中止し，投与後 72 日目まで評価を受けた [5.3.3.3: p007: 16.2.4]。当該被験者は Day 1 にチルドラキズマブ 400 mg の皮下単回投与を受けていた。また当該被験者は，ギャンブルによる多額の負債を抱えていたこともあり，チルドラキズマブとの因果関係は否定された。当該重篤な有害事象の概要を CSR に記載した [5.3.3.3: p007: 14.3.3.2]。

###### 2.7.4.2.1.4.1.2　乾癬患者を対象とした試験

乾癬患者を対象とした試験（P05382 及び P009 試験）の併合解析では，有害事象が原因で治験中止に至った被験者は 3 例であった。有害事象が原因で治験中止に至った被験者の一覧を付録 2.7.4-20 に示した。被験者 1 例が P05382 試験の Day 75 に発現した痙攣発作の重篤な有害事象が原因で治験を中止し，治験薬投与との因果関係を否定できないと判定

された。当該被験者の最終投与は Day 58 のチルドラキズマブ 10 mg/kg 静脈内投与であり，その後 34 日間をとおして評価を受けた [5.3.3.2: p001: 16.2.4.1]。重篤な有害事象の要約を 2.7.4.2.1.3.2 項に示した。P009 試験の被験者 1 例が Day 19（Period 2）に感染性皮膚嚢腫の重篤な有害事象が原因で治験を中止し，治験薬との因果関係を否定できないと判定された。当該被験者は，Day 1（Period 2）にチルドラキズマブ 200 mg の皮下単回投与を受け，その後約 38 日間（有害事象消失まで）追跡調査された [5.3.3.4: p009]。重篤な有害事象の要約を 2.7.4.2.1.3.2 項に示した。P05382 試験の被験者 1 例が，Day 43 に関節痛及び乾癬が原因で治験を中止した。当該被験者はプラセボ群に無作為割付けされ，治験薬の最終投与は Day 20 であった。当該被験者は投与後 23 日間にわたり評価を受けた [5.3.3.2: p001: 16.2.4.1]。

#### 2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

##### 2.7.4.2.1.5.1　注射部位反応

本項ではチルドラキズマブを皮下投与した第 I 相試験（P05776，P06306，及び P009 試験）において，治験薬投与後で投与期間の最終来院時までに発現又は悪化した有害事象として報告されたすべての ISR について検討した。

###### 2.7.4.2.1.5.1.1　健康成人を対象とした試験

P05776 及び P06306 試験（Part 1）では，チルドラキズマブ 50～400 mg を単回皮下投与した。治験実施計画書に適合した解析対象集団 安全性評価の一環として，予定の来院日に ISR 発現の有無について評価した。ISR が認められた場合はすべて有害事象とした。

P05776 及び P06306 試験で発現した ISR に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-13 に示した。当該 2 試験では，チルドラキズマブ投与被験者の 24.0%，プラセボ投与被験者の 22.2%で ISR に関連する有害事象が発現した。1 件を除く ISR 全件で治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できないと判定された。これらの試験で報告された ISR はすべて一過性で，重症度は軽度であった [付録 2.7.4-21]。

治験薬投与後で投与期間の最終来院時までに発現又は悪化した有害事象として報告されたすべての ISR を，被験者の ADA の発現の有無別に検討した。チルドラキズマブ皮下投与健康成人において発現した ISR 件数を，治験薬投与後の ADA 陽性例及び陰性／不確定例別に付録 2.7.4-22 に示した。治験薬投与後の ADA 陽性及び陰性／不確定のカテゴリーの定義は，2.7.2.4.1.1 項に記載した。チルドラキズマブ皮下投与健康成人 75 例中 74 例が ADA について評価可能であった（チルドラキズマブ投与後に ADA 測定用血液検体を 1 回以上採取可能であった）。ADA 産生の有無が ISR 発現に与える影響に傾向は認められず，更に第 I 相試験の健康成人のデータセットを併合した場合（P05776 及び P06306 試験の Part 1），治験薬投与下での ADA 陽性（TE-POS）例数及び ISR 発現割合が低かったことから（8 例,10.8%），ADA の ISR に対する影響を判断できなかった。

**表 2.7.4-13　ISR を発現した被験者（発現割合 > 0%）**
**第 I 相試験 - 健康成人集団_1 回以上投薬された被験者（皮下投与）**

| | MK-3222 | | プラセボ | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計 | 75 | | 9 | | 84 | |
| 1件以上の有害事象が発現した被験者数 | 18 | (24.0) | 2 | (22.2) | 20 | (23.8) |
| 有害事象が発現しなかった被験者数 | 57 | (76.0) | 7 | (77.8) | 64 | (76.2) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **18** | **(24.0)** | **2** | **(22.2)** | **20** | **(23.8)** |
| 注射部位内出血 | 10 | (13.3) | 0 | (0.0) | 10 | (11.9) |
| 注射部位紅斑 | 5 | (6.7) | 2 | (22.2) | 7 | (8.3) |
| 注射部位疼痛 | 6 | (8.0) | 0 | (0.0) | 6 | (7.1) |
| 注射部位反応 | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 2 | (2.4) |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 0%を超える発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した 。
[Source: ISSPH1: analysis-adsl, ISSPH1: tabulations-aeplus] Source は SAS システム中の電子的データのため 5 章に含めなかった。

#### 2.7.4.2.1.5.1.2 乾癬患者を対象とした試験

P009 試験ではチルドラキズマブを約 1 ヵ月の間隔を開けて 2 回皮下投与した。当該試験では，ISR に関連する有害事象を発現した被験者は認められなかった。

### 2.7.4.2.1.5.2 過敏症反応

第 I 相試験プログラムで報告されたチルドラキズマブとの因果関係を否定できないすべての過敏症反応（例：アナフィラキシー，蕁麻疹，血管浮腫）を併合した上で，第 IIb 相試験及び第 III 相試験用に規定された Tier 1 有害事象の定義を用いて解析した [2.7.4.1.1.2 項]。健康成人及び乾癬患者を対象とした第 I 相試験では，チルドラキズマブとの因果関係を否定できない過敏症反応を報告した被験者はなかった。

### 2.7.4.2.1.5.3 併合有害事象に対する抗チルドラキズマブ抗体発現の影響についての解析

健康成人を対象とした試験（P05661，P05776，及び P06306 試験）及び乾癬患者を対象とした試験（P05382 及び P009 試験）では，有害事象を併合して ADA 発現有無別に分類した。併合有害事象一覧表に記載の TE-POS 例を，ADA 陰性／不確定例（併合して）と比較した。ADA カテゴリーの定義を 2.7.2.4.1.1 項に示した。健康成人及び乾癬患者における有害事象と ADA 発現の有無との関連性を要約してそれぞれ 2.7.4.2.1.5.3.1 項及び 2.7.4.2.1.5.3.2 項に示した。第 I 相試験において，治験薬投与後の ADA の有無は安全性（例えば ISR を含む有害事象）に重要な影響を及ぼさなかった。

#### 2.7.4.2.1.5.3.1 健康成人を対象とした試験

付録 2.7.4-23 に，治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者又は ADA 陰性／不確定被験者で発現した有害事象件数について示した。チルドラキズマブ投与被験者 103 例中 101 例が ADA について評価可能であると判断されて解析の対象となった。ADA 発現の有無は，有害事象に対して何ら影響を与えない傾向がみられたものの，健康成人を対象とした第 I 相試験（P05661，P05776，及び P06306 試験）の併合データセットでは，治験薬投与後の ADA 発現被験者数（10 例，9.9%）が少なかったことから，安全性プロファイルに対する ADA の影響を確定することは不可能であった。

#### 2.7.4.2.1.5.3.2 乾癬患者を対象とした試験

付録 2.7.4-24 に，治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者又は ADA 陰性／不確定被験者で発現した有害事象件数について示した。チルドラキズマブ投与被験者 75 例全例が ADA について評価可能であると判断されて解析の対象となった。ADA 発現の有無は有害事象に対して何ら影響しない傾向がみられたものの，乾癬被験者を対象とした第 I 相試験（P05382 及び P009 試験）の併合データセットでは，治験薬投与後の ADA 発現被験者数（10 例，13.3%）が少なかったことから，安全性プロファイルに対する ADA の影響を判断できなかった。

### 2.7.4.2.2 有害事象の解析– 第 IIb 相試験及び第 III 相試験

本項は以下のような構成で記載した。2.7.4.2.2.1.1 項では第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照期間中に発現した有害事象の概要，及びベース試験中の曝露期間で調整した有害事象発現率（20 週間の追跡調査データに基づく）を示した。12 週間の追跡調査に基づく曝露期間で調整した有害事象発現率を表示した有害事象の要約表（100 人年当たり）を総合安全性概要（ISS）[5.3.5.3-10] に示した。発現割合 ≥ 2%で認められた特に注目すべき有害事象を 2.7.4.2.2.1.2 項，治験薬との因果関係を否定できない有害事象を 2.7.4.2.2.1.3 項，死亡を 2.7.4.2.2.2 項，その他の重篤な有害事象を 2.7.4.2.2.3 項，治験中止に至った有害事象も含めて，その他の重要な有害事象を 2.7.4.2.2.4 項に示した。器官別又は症候群別の Tier 1（心血管イベントの判定を含む）及び 2 の有害事象の解析を 2.7.4.2.2.5.1 項に記載した。臨床上特に注目すべき有害事象は以下のとおりである：

- 過量投与
- AST 値又は ALT 値が基準値上限（ULN）の 3 倍以上増加，総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上増加，かつ ALP 値が ULN の 2 倍未満である（肝機能検査値上昇の基準）
- 抗生物質の静脈内投与を要するが，非重篤な感染症
- 救急外来の受診を要する高血圧は，2.7.4.2.2.5.2.4 項を参照

安全性に対する免疫原性の影響は 2.7.4.2.2.6 項，安全性についての E-R 解析は 2.7.4.2.2.7 項に記載した。

本項ではチルドラキズマブ 100，200，及び 100 mg/200 mg（併合）のデータを個別に提示することにより，有害事象を全般的，投与群別に評価可能であったが，本項に記載の有害事象データの全般的概要ではチルドラキズマブ（100 mg/200 mg）と，プラセボ及びエタネルセプトとの比較を行った。このような比較は，チルドラキズマブの予定されている用法・用量での安全性を裏付ける上で，重要な比較であると考えられた。

#### 2.7.4.2.2.1　比較的よくみられる有害事象

本稿に記載した有害事象の一覧表では，被験者は各 SOC（例えば「胃腸障害」）又は特に注目すべき有害事象として 1 件以上の有害事象を報告しても，1 回のみ計数されている。同一の被験者が，異なるカテゴリー（個々の有害事象又は SOC）で記載されている場合もある。投与期間中及び追跡調査期間中に集計した有害事象すべてを安全性解析の対象とした。有害事象の一覧表には報告期間中に 1 件以上の特に注目すべき有害事象を発現した被験者の割合を示した。

##### 2.7.4.2.2.1.1　有害事象の要約

###### 2.7.4.2.2.1.1.1 第 IIb 相及び第 III 相試験（プラセボ対照安全性併合解析）

プラセボ対照安全性併合解析において 1 件以上の有害事象を発現した被験者数及び割合を各投与群別に表 2.7.4-14 に示した。有害事象発現割合は全投与群で同程度であった。1 件以上の有害事象を発現した被験者は，チルドラキズマブ 100 mg 群：340 例

（48.2%），200 mg 群：339 例（47.9%），プラセボ群：191 例（53.8%），エタネルセプト群：169 例（54.0%）であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象［治験責任（分担）医師により，盲検下の治験薬と少なくとも関連があるかもしれないと判定された有害事象］の発現割合はチルドラキズマブ 100 mg 群（14.8%），200 mg 群（14.0%），及びプラセボ群（13.2%）で同程度であったが，エタネルセプト群（29.4%）では高かった。重篤な有害事象発現割合は全投与群で同程度であった。また，いくつかの重篤な有害事象（全投与群で < 0.7%）が，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できないと判定された。有害事象が原因で治験を中止した割合は 1.9%以下であり，全投与群で同程度であった。

1 件以上の有害事象を発現した被験者数及び割合を最新のデータに基づいて投与群別に，第 IIb 相及び第 III 相プラセボ対照安全性併合解析については 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 15，第 III 相プラセボ対照安全性併合解析については 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 17 に示した。5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 15 に記載の結果を表 2.7.4-14 と比較したところ，大きな違いはみられなかった。

**表 2.7.4-14　　有害事象の要約__第 IIb 相及び III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析__1 回以上投薬された被験者**

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 355 | | 705 | | 708 | | 1,413 | | 313 | |
| with one or more adverse events | 191 | (53.8) | 340 | (48.2) | 339 | (47.9) | 679 | (48.1) | 169 | (54.0) |
| with no adverse event | 164 | (46.2) | 365 | (51.8) | 369 | (52.1) | 734 | (51.9) | 144 | (46.0) |
| with drug-related† adverse events | 47 | (13.2) | 104 | (14.8) | 99 | (14.0) | 203 | (14.4) | 92 | (29.4) |
| with serious adverse events | 6 | (1.7) | 10 | (1.4) | 16 | (2.3) | 26 | (1.8) | 7 | (2.2) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) |
| who died | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 4 | (1.1) | 4 | (0.6) | 9 | (1.3) | 13 | (0.9) | 6 | (1.9) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 4 | (1.3) |
| discontinued due to a serious adverse event | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 5 | (0.7) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 14]

#### 2.7.4.2.2.1.1.2　第 IIb 相及び第 III 相試験（ベース試験の安全性併合解析）

ベース試験の安全性併合解析において，1 件以上の有害事象を発現した被験者で 20 週間の追跡調査に基づき曝露期間で調整した有害事象発現率（100 人年当たり）を表 2.7.4-15 に示した。100 人年当たりの曝露期間で調整した有害事象発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群（77.03）又は 200 mg 群（79.34）ではプラセボ群（153.52）又はエタネルセプト群（148.61）に比べて低かった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象［治験責任（分担）医師により，盲検下の治験薬と因果関係ありと判定された有害事象］を発現した被験者の 100 人年当たりの曝露期間で調整した有害事象発現率はチルドラキズマブ 100 mg 群（23.34），200 mg 群（25.19），又はプラセボ群（37.92）では，エタネルセプト群（73.00）と比較して低かった。同様に曝露期間で調整した重篤な有害事象発現率，及び被験者の曝露期間で調整した治験中止に至った有害事象の発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群では同程度であったが，エタネルセプト群では高かった。

ベース試験の安全性併合解析において，1 件以上の有害事象を発現した被験者で 20 週間の追跡調査に基づき曝露期間で調整した有害事象発現率（100 人年）を，最新のベース試験データを基に付録 2.7.4-55 に示した。第 III 相試験のベース試験データベースの有害事象をデータベースロック後に延長試験の電子症例報告書（eCRF）内で更新して解析した。表 2.7.4-15 に基づいて更新された最新の有害事象は結論に影響しなかった。更新された最新のベース試験のデータに基づいて解析した重篤な有害事象一覧を付録 2.7.4-56 に示した。

**表 2.7.4-15　有害事象の要約 – 曝露期間で調整済み（20 週間の追跡調査に基づく）__第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| | Placebo | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50 mg | | Continuous exposure MK-3222 100 mg | | Continuous exposure MK-3222 200 mg | | Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) |
| Subject in Population | 588 | | 1083 | | 1041 | | 1911 | | 313 | | 381 | | 363 | | 933 | |
| with one or more adverse events | 336 | (153.52) | 769 | (77.03) | 737 | (79.34) | 1401 | (72.70) | 228 | (148.61) | 298 | (60.54) | 297 | (62.39) | 741 | (61.47) |
| with no adverse events | 252 | (115.14) | 314 | (31.45) | 304 | (32.73) | 510 | (26.46) | 85 | (55.40) | 83 | (16.86) | 66 | (13.86) | 192 | (15.93) |
| with drug-related adverse events | 83 | (37.92) | 233 | (23.34) | 234 | (25.19) | 451 | (23.40) | 112 | (73.00) | 110 | (22.35) | 106 | (22.27) | 274 | (22.73) |
| with serious adverse events | 14 | (6.40) | 58 | (5.81) | 67 | (7.21) | 124 | (6.43) | 20 | (13.04) | 24 | (4.88) | 26 | (5.46) | 57 | (4.73) |
| with serious drug-related adverse events | 2 | (0.91) | 3 | (0.30) | 9 | (0.97) | 12 | (0.62) | 5 | (3.26) | 1 | (0.20) | 1 | (0.21) | 5 | (0.41) |
| who died | 0 | (0.00) | 5 | (0.50) | 2 | (0.22) | 7 | (0.36) | 0 | (0.00) | 1 | (0.20) | 0 | (0.00) | 1 | (0.08) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 5 | (2.28) | 22 | (2.20) | 20 | (2.15) | 42 | (2.18) | 9 | (5.87) | 2 | (0.41) | 1 | (0.21) | 3 | (0.25) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 2 | (0.91) | 8 | (0.80) | 8 | (0.86) | 16 | (0.83) | 4 | (2.61) | 1 | (0.20) | 0 | (0.00) | 1 | (0.08) |
| discontinued due to a serious adverse event | 1 | (0.46) | 11 | (1.10) | 11 | (1.18) | 22 | (1.14) | 5 | (3.26) | 1 | (0.20) | 0 | (0.00) | 1 | (0.08) |
| discontinued due to a serious drug - related adverse event | 0 | (0.00) | 1 | (0.10) | 5 | (0.54) | 6 | (0.31) | 1 | (0.65) | 0 | (0.00) | 0 | (0.00) | 0 | (0.00) |

† m is the number of subjects with event per 100-subject-year.
‡ Study medication withdrawn.
[a] Includes subjects who stayed on one of the 100 mg or 200 mg through out the whole Base period.
[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 22]

#### 2.7.4.2.2.1.2　特に注目すべき有害事象

##### 2.7.4.2.2.1.2.1　第 IIb 相及び第 III 相試験（プラセボ対照安全性併合解析）

プラセボ対照安全性併合解析において発現割合 ≥ 2%の有害事象発現例数及び発現割合を SOC 別に表 2.7.4-16 に示した。SOC 別の有害事象発現割合は「一般・全身障害および投与部位の状態」と「皮膚および皮下組織障害」SOC を除いて，全投与群で概ね同程度であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」SOC 発現割合はエタネルセプト群（20.8%）で高く，このことはプラセボ群（8.5%），チルドラキズマブ 100 mg 群（8.7%），又は 200 mg 群（6.8%）と比較して主に注射部位紅斑，注射部位反応，注射部位疼痛，及び注射部位腫脹等の特に注目すべき有害事象の発現割合が高かったことが原因であった。また，「皮膚および皮下組織障害」SOC 発現割合はプラセボ群（11.8%）で高く，このことはチルドラキズマブ 100 mg 群（5.7%），200 mg 群（6.2%），又はエタネルセプト群（5.4%）に比べて，主にそう痒症及び乾癬等の特に注目すべき有害事象の発現割合が高かったことが原因であった。最も多くみられた SOC は「感染症および寄生虫症」で，当該 SOC における有害事象発現割合は全投与群で同程度であった。全般的に，特に注目すべき有害事象のうち，最も多くみられた有害事象は鼻咽頭炎と頭痛であり，有害事象発現割合は全投与群で同程度であった。

発現割合 ≥ 1%の有害事象発現例数及び発現割合を SOC 別に付録 2.7.4-26 に示した。

**表 2.7.4-16　有害事象発現被験者（発現割合 ≥ 2%）__第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析__1 回以上投薬された被験者**

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100 / 200 mg | | Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計 | 355 | | 705 | | 708 | | 1,413 | | 313 | |
| 1件以上の有害事象を発現した被験者数 | 191 | (53.8) | 340 | (48.2) | 339 | (47.9) | 679 | (48.1) | 169 | (54.0) |
| 有害事象を発現しなかった被験者数 | 164 | (46.2) | 365 | (51.8) | 369 | (52.1) | 734 | (51.9) | 144 | (46.0) |
| **心臓障害** | **7** | **(2.0)** | **9** | **(1.3)** | **4** | **(0.6)** | **13** | **(0.9)** | **6** | **(1.9)** |
| **胃腸障害** | **19** | **(5.4)** | **45** | **(6.4)** | **50** | **(7.1)** | **95** | **(6.7)** | **21** | **(6.7)** |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **30** | **(8.5)** | **61** | **(8.7)** | **48** | **(6.8)** | **109** | **(7.7)** | **65** | **(20.8)** |
| 疲労 | 6 | (1.7) | 17 | (2.4) | 7 | (1.0) | 24 | (1.7) | 4 | (1.3) |
| 注射部位紅斑 | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 27 | (8.6) |
| 注射部位疼痛 | 3 | (0.8) | 10 | (1.4) | 9 | (1.3) | 19 | (1.3) | 10 | (3.2) |
| 注射部位反応 | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 14 | (4.5) |
| 注射部位腫脹 | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 7 | (2.2) |
| **感染症および寄生虫症** | **80** | **(22.5)** | **160** | **(22.7)** | **155** | **(21.9)** | **315** | **(22.3)** | **74** | **(23.6)** |
| インフルエンザ | 7 | (2.0) | 6 | (0.9) | 6 | (0.8) | 12 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 29 | (8.2) | 78 | (11.1) | 66 | (9.3) | 144 | (10.2) | 36 | (11.5) |
| 上気道感染 | 10 | (2.8) | 13 | (1.8) | 21 | (3.0) | 34 | (2.4) | 5 | (1.6) |
| **傷害，中毒および処置合併症** | **18** | **(5.1)** | **30** | **(4.3)** | **35** | **(4.9)** | **65** | **(4.6)** | **10** | **(3.2)** |
| **臨床検査** | **13** | **(3.7)** | **25** | **(3.5)** | **17** | **(2.4)** | **42** | **(3.0)** | **7** | **(2.2)** |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **23** | **(6.5)** | **44** | **(6.2)** | **58** | **(8.2)** | **102** | **(7.2)** | **18** | **(5.8)** |
| 関節痛 | 7 | (2.0) | 15 | (2.1) | 9 | (1.3) | 24 | (1.7) | 6 | (1.9) |
| **神経系障害** | **21** | **(5.9)** | **47** | **(6.7)** | **57** | **(8.1)** | **104** | **(7.4)** | **27** | **(8.6)** |
| 頭痛 | 13 | (3.7) | 26 | (3.7) | 30 | (4.2) | 56 | (4.0) | 15 | (4.8) |
| **精神障害** | **3** | **(0.8)** | **13** | **(1.8)** | **14** | **(2.0)** | **27** | **(1.9)** | **5** | **(1.6)** |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **18** | **(5.1)** | **34** | **(4.8)** | **40** | **(5.6)** | **74** | **(5.2)** | **19** | **(6.1)** |
| 咳嗽 | 8 | (2.3) | 13 | (1.8) | 18 | (2.5) | 31 | (2.2) | 5 | (1.6) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **42** | **(11.8)** | **40** | **(5.7)** | **44** | **(6.2)** | **84** | **(5.9)** | **17** | **(5.4)** |
| そう痒症 | 13 | (3.7) | 12 | (1.7) | 13 | (1.8) | 25 | (1.8) | 9 | (2.9) |
| 乾癬 | 14 | (3.9) | 4 | (0.6) | 1 | (0.1) | 5 | (0.4) | 2 | (0.6) |
| **血管障害** | **9** | **(2.5)** | **11** | **(1.6)** | **13** | **(1.8)** | **24** | **(1.7)** | **9** | **(2.9)** |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 2%以上の発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した。[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 31]

#### 2.7.4.2.2.1.2.2　第 IIb 相及び第 III 相試験（ベース試験の安全性併合解析）

ベース試験の安全性併合解析において，20 週間の追跡調査に基づいた 100 人年当たり被験者 2 例以上で発現した有害事象を SOC 別に表 2.7.4-17 に示した。曝露期間で調整した有害事象発現率はチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群ではプラセボ群及びエタネルセプト群とおおむね同程度であるか，低かった。100 人年当たりの有害事象発現率が最も高かった SOC は，全投与群では「感染症および寄生虫症」であったが，「感染症および寄生虫症」SOC の 100 人年当たりの有害事象発現率は，チルドラキズマブ 100（48.88）及び 200 mg 群（52.64）であり，プラセボ群（79.50）及びエタネルセプト群（86.04）に比べて低かった。全投与群において「感染症および寄生虫症」SOC のうち，最も多くみられた特に注目すべき有害事象は鼻咽頭炎であった。各投与群において 100 人年当たりの有害事象発現率が次に高い SOC は「筋骨格系および結合組織障害」であり，チルドラキズマブ 100 mg 群（18.33），200 mg 群（18.30），プラセボ群（20.56），エタネルセプト群（28.68）であった。当該 SOC のうち，全投与群で最も多くみられた特に注目すべき有害事象は背部痛及び関節痛であった。次に高頻度に発現した SOC は「皮膚および皮下組織障害」であり，各投与群での 100 人年当たりの有害事象発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群（13.92），200 mg 群（13.13），プラセボ群（31.53），エタネルセプト群（28.03）であった。「皮膚および皮下組織障害」SOC のうち，最も多くみられた特に注目すべき有害事象はそう痒症であった。

同様に曝露期間で調整した有害事象発現率はチルドラキズマブ 100 mg 継続投与群（60.54）と 200 mg 継続投与群（62.39）で同程度であった。両投与群において 100 人年当たりの有害事象発現率が最も高い SOC は「感染症および寄生虫症」SOC であり，100 及び 200 mg 継続投与群でそれぞれ 42.66，43.90 であった。当該 SOC のうち，両投与群で最も多くみられた有害事象は鼻咽頭炎であった。両投与群で 100 人年当たりの有害事象発現率が次に高い SOC は「筋骨格系および結合組織障害」であり，100 及び 200 mg 継続投与群でそれぞれ 15.03，18.06 であった。当該 SOC のうち，両投与群で最も多くみられた有害事象は背部痛及び関節痛であった。

**表 2.7.4-17　有害事象発現被験者（100 人年当たり被験者 ≧ 2 例で発現）__曝露期間で調整済み（20 週間の追跡調査に基づく）**
**第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析__1 回以上投薬された被験者**

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100/200 mg | | エタネルセプト 50 mg | | 継続投与 MK-3222 100 mg | | 継続投与 MK-3222 200 mg | | 継続投与 MK-3222 100/200 mg[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) |
| 被験者合計 | 588 | | 1083 | | 1041 | | 1911 | | 313 | | 381 | | 363 | | 933 | |
| 1件以上の有害事象を発現した被験者数 | 336 | 153.52 | 769 | 77.03 | 737 | 79.34 | 1401 | 72.70 | 228 | 148.61 | 298 | 60.54 | 297 | 62.39 | 741 | 61.47 |
| 有害事象を発現しなかった被験者数 | 252 | 115.14 | 314 | 31.45 | 304 | 32.73 | 510 | 26.46 | 85 | 55.40 | 83 | 16.86 | 66 | 13.86 | 192 | 15.93 |
| **血液およびリンパ系障害** | **5** | **2.28** | **19** | **1.90** | **11** | **1.18** | **30** | **1.56** | **5** | **3.26** | **9** | **1.83** | **9** | **1.89** | **21** | **1.74** |
| **心臓障害** | **9** | **4.11** | **30** | **3.01** | **20** | **2.15** | **50** | **2.59** | **8** | **5.21** | **11** | **2.23** | **5** | **1.05** | **20** | **1.66** |
| **耳および迷路障害** | **8** | **3.66** | **21** | **2.10** | **12** | **1.29** | **33** | **1.71** | **5** | **3.26** | **8** | **1.63** | **8** | **1.68** | **22** | **1.82** |
| **眼障害** | **4** | **1.83** | **23** | **2.30** | **20** | **2.15** | **43** | **2.23** | **7** | **4.56** | **14** | **2.84** | **7** | **1.47** | **28** | **2.32** |
| **胃腸障害** | **28** | **12.79** | **158** | **15.83** | **123** | **13.24** | **275** | **14.27** | **38** | **24.77** | **66** | **13.41** | **60** | **12.60** | **163** | **13.52** |
| 腹痛 | 2 | 0.91 | 16 | 1.60 | 14 | 1.51 | 30 | 1.56 | 5 | 3.26 | 7 | 1.42 | 10 | 2.10 | 21 | 1.74 |
| 下痢 | 7 | 3.20 | 43 | 4.31 | 37 | 3.98 | 79 | 4.10 | 8 | 5.21 | 19 | 3.86 | 19 | 3.99 | 48 | 3.98 |
| 悪心 | 3 | 1.37 | 25 | 2.50 | 22 | 2.37 | 47 | 2.44 | 3 | 1.96 | 13 | 2.64 | 13 | 2.73 | 32 | 2.65 |
| 歯痛 | 4 | 1.83 | 23 | 2.30 | 14 | 1.51 | 37 | 1.92 | 4 | 2.61 | 7 | 1.42 | 6 | 1.26 | 19 | 1.58 |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **42** | **19.19** | **119** | **11.92** | **100** | **10.77** | **216** | **11.21** | **74** | **48.23** | **54** | **10.97** | **51** | **10.71** | **139** | **11.53** |
| 疲労 | 8 | 3.66 | 29 | 2.90 | 22 | 2.37 | 51 | 2.65 | 4 | 2.61 | 10 | 2.03 | 11 | 2.31 | 29 | 2.41 |
| 注射部位紅斑 | 2 | 0.91 | 8 | 0.80 | 8 | 0.86 | 16 | 0.83 | 28 | 18.25 | 6 | 1.22 | 5 | 1.05 | 12 | 1.00 |
| 注射部位血腫 | 1 | 0.46 | 6 | 0.60 | 7 | 0.75 | 13 | 0.67 | 4 | 2.61 | 5 | 1.02 | 3 | 0.63 | 12 | 1.00 |
| 注射部位疼痛 | 4 | 1.83 | 12 | 1.20 | 13 | 1.40 | 25 | 1.30 | 11 | 7.17 | 8 | 1.63 | 8 | 1.68 | 20 | 1.66 |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 0.00 | 3 | 0.30 | 7 | 0.75 | 10 | 0.52 | 5 | 3.26 | 2 | 0.41 | 4 | 0.84 | 8 | 0.66 |
| 注射部位反応 | 2 | 0.91 | 4 | 0.40 | 5 | 0.54 | 9 | 0.47 | 17 | 11.08 | 3 | 0.61 | 2 | 0.42 | 6 | 0.50 |
| 注射部位腫脹 | 3 | 1.37 | 4 | 0.40 | 5 | 0.54 | 9 | 0.47 | 7 | 4.56 | 3 | 0.61 | 3 | 0.63 | 7 | 0.58 |
| 発熱 | 9 | 4.11 | 19 | 1.90 | 10 | 1.08 | 29 | 1.50 | 5 | 3.26 | 6 | 1.22 | 3 | 0.63 | 17 | 1.41 |
| **肝胆道系障害** | **1** | **0.46** | **17** | **1.70** | **7** | **0.75** | **23** | **1.19** | **8** | **5.21** | **4** | **0.81** | **5** | **1.05** | **15** | **1.24** |
| **感染症および寄生虫症** | **174** | **79.50** | **488** | **48.88** | **489** | **52.64** | **934** | **48.46** | **132** | **86.04** | **210** | **42.66** | **209** | **43.90** | **529** | **43.88** |
| 気管支炎 | 7 | 3.20 | 28 | 2.80 | 34 | 3.66 | 62 | 3.22 | 5 | 3.26 | 12 | 2.44 | 20 | 4.20 | 39 | 3.24 |

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100/200 mg | | エタネルセプト 50 mg | | 継続投与 MK-3222 100 mg | | 継続投与 MK-3222 200 mg | | 継続投与 MK-3222 100/200 mg[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) |
| 胃腸炎 | 7 | 3.20 | 26 | 2.60 | 30 | 3.23 | 56 | 2.91 | 8 | 5.21 | 9 | 1.83 | 15 | 3.15 | 32 | 2.65 |
| 麦粒腫 | 1 | 0.46 | 3 | 0.30 | 2 | 0.22 | 5 | 0.26 | 5 | 3.26 | 2 | 0.41 | 1 | 0.21 | 4 | 0.33 |
| インフルエンザ | 19 | 8.68 | 32 | 3.21 | 39 | 4.20 | 71 | 3.68 | 5 | 3.26 | 14 | 2.84 | 16 | 3.36 | 38 | 3.15 |
| 鼻咽頭炎 | 55 | 25.13 | 233 | 23.34 | 207 | 22.29 | 429 | 22.26 | 63 | 41.06 | 111 | 22.55 | 100 | 21.01 | 278 | 23.06 |
| 口腔ヘルペス | 1 | 0.46 | 12 | 1.20 | 10 | 1.08 | 22 | 1.14 | 4 | 2.61 | 2 | 0.41 | 4 | 0.84 | 10 | 0.83 |
| 咽頭炎 | 3 | 1.37 | 19 | 1.90 | 8 | 0.86 | 26 | 1.35 | 4 | 2.61 | 5 | 1.02 | 3 | 0.63 | 13 | 1.08 |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 5 | 2.28 | 8 | 0.80 | 0 | 0.00 | 8 | 0.42 | 0 | 0.00 | 4 | 0.81 | 0 | 0.00 | 5 | 0.41 |
| 鼻炎 | 3 | 1.37 | 17 | 1.70 | 18 | 1.94 | 34 | 1.76 | 5 | 3.26 | 6 | 1.22 | 12 | 2.52 | 22 | 1.82 |
| 副鼻腔炎 | 10 | 4.57 | 39 | 3.91 | 28 | 3.01 | 67 | 3.48 | 4 | 2.61 | 24 | 4.88 | 13 | 2.73 | 48 | 3.98 |
| 歯感染 | 2 | 0.91 | 8 | 0.80 | 5 | 0.54 | 13 | 0.67 | 6 | 3.91 | 3 | 0.61 | 4 | 0.84 | 8 | 0.66 |
| 上気道感染 | 32 | 14.62 | 63 | 6.31 | 86 | 9.26 | 147 | 7.63 | 11 | 7.17 | 21 | 4.27 | 41 | 8.61 | 75 | 6.22 |
| 尿路感染 | 10 | 4.57 | 24 | 2.40 | 19 | 2.05 | 43 | 2.23 | 12 | 7.82 | 9 | 1.83 | 10 | 2.10 | 24 | 1.99 |
| **傷害，中毒および処置合併症** | **35** | **15.99** | **117** | **11.72** | **123** | **13.24** | **234** | **12.14** | **32** | **20.86** | **48** | **9.75** | **66** | **13.86** | **141** | **11.70** |
| 偶発的過量投与 | 2 | 0.91 | 6 | 0.60 | 14 | 1.51 | 20 | 1.04 | 5 | 3.26 | 5 | 1.02 | 9 | 1.89 | 17 | 1.41 |
| 挫傷 | 2 | 0.91 | 12 | 1.20 | 13 | 1.40 | 25 | 1.30 | 4 | 2.61 | 7 | 1.42 | 5 | 1.05 | 14 | 1.16 |
| 肉離れ | 7 | 3.20 | 17 | 1.70 | 12 | 1.29 | 28 | 1.45 | 0 | 0.00 | 6 | 1.22 | 7 | 1.47 | 18 | 1.49 |
| **臨床検査** | **16** | **7.31** | **83** | **8.31** | **70** | **7.54** | **152** | **7.89** | **17** | **11.08** | **31** | **6.30** | **36** | **7.56** | **81** | **6.72** |
| **代謝および栄養障害** | **10** | **4.57** | **46** | **4.61** | **40** | **4.31** | **86** | **4.46** | **3** | **1.96** | **17** | **3.45** | **16** | **3.36** | **41** | **3.40** |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **45** | **20.56** | **183** | **18.33** | **170** | **18.30** | **346** | **17.95** | **44** | **28.68** | **74** | **15.03** | **86** | **18.06** | **197** | **16.34** |
| 関節痛 | 9 | 4.11 | 51 | 5.11 | 35 | 3.77 | 86 | 4.46 | 10 | 6.52 | 20 | 4.06 | 17 | 3.57 | 47 | 3.90 |
| 背部痛 | 8 | 3.66 | 48 | 4.81 | 42 | 4.52 | 90 | 4.67 | 9 | 5.87 | 18 | 3.66 | 24 | 5.04 | 52 | 4.31 |
| 筋骨格痛 | 1 | 0.46 | 10 | 1.00 | 10 | 1.08 | 20 | 1.04 | 4 | 2.61 | 5 | 1.02 | 6 | 1.26 | 14 | 1.16 |
| 四肢痛 | 3 | 1.37 | 25 | 2.50 | 17 | 1.83 | 42 | 2.18 | 3 | 1.96 | 12 | 2.44 | 8 | 1.68 | 25 | 2.07 |
| 乾癬性関節症 | 8 | 3.66 | 10 | 1.00 | 11 | 1.18 | 21 | 1.09 | 2 | 1.30 | 3 | 0.61 | 5 | 1.05 | 11 | 0.91 |
| **良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)** | **5** | **2.28** | **42** | **4.21** | **27** | **2.91** | **69** | **3.58** | **10** | **6.52** | **15** | **3.05** | **12** | **2.52** | **30** | **2.49** |
| **神経系障害** | **34** | **15.54** | **124** | **12.42** | **111** | **11.95** | **229** | **11.88** | **40** | **26.07** | **44** | **8.94** | **54** | **11.34** | **132** | **10.95** |
| 浮動性めまい | 2 | 0.91 | 13 | 1.30 | 19 | 2.05 | 32 | 1.66 | 7 | 4.56 | 4 | 0.81 | 9 | 1.89 | 16 | 1.33 |
| 頭痛 | 16 | 7.31 | 64 | 6.41 | 58 | 6.24 | 118 | 6.12 | 19 | 12.38 | 27 | 5.49 | 28 | 5.88 | 73 | 6.06 |

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100/200 mg | | エタネルセプト 50 mg | | 継続投与 MK-3222 100 mg | | 継続投与 MK-3222 200 mg | | 継続投与 MK-3222 100/200 mg[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) |
| **精神障害** | **4** | **1.83** | **33** | **3.31** | **38** | **4.09** | **71** | **3.68** | **8** | **5.21** | **20** | **4.06** | **15** | **3.15** | **45** | **3.73** |
| **腎および尿路障害** | **9** | **4.11** | **40** | **4.01** | **33** | **3.55** | **72** | **3.74** | **7** | **4.56** | **16** | **3.25** | **12** | **2.52** | **37** | **3.07** |
| **生殖系および乳房障害** | **5** | **2.28** | **21** | **2.10** | **14** | **1.51** | **35** | **1.82** | **3** | **1.96** | **8** | **1.63** | **9** | **1.89** | **23** | **1.91** |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **34** | **15.54** | **108** | **10.82** | **112** | **12.06** | **217** | **11.26** | **29** | **18.90** | **33** | **6.70** | **57** | **11.97** | **123** | **10.20** |
| 咳嗽 | 17 | 7.77 | 43 | 4.31 | 40 | 4.31 | 82 | 4.25 | 8 | 5.21 | 11 | 2.23 | 23 | 4.83 | 44 | 3.65 |
| 口腔咽頭痛 | 7 | 3.20 | 23 | 2.30 | 32 | 3.45 | 53 | 2.75 | 8 | 5.21 | 9 | 1.83 | 14 | 2.94 | 35 | 2.90 |
| **皮膚および皮下組織障害** | **69** | **31.53** | **139** | **13.92** | **122** | **13.13** | **258** | **13.39** | **43** | **28.03** | **66** | **13.41** | **68** | **14.28** | **165** | **13.69** |
| ざ瘡 | 1 | 0.46 | 7 | 0.70 | 5 | 0.54 | 12 | 0.62 | 4 | 2.61 | 6 | 1.22 | 4 | 0.84 | 10 | 0.83 |
| そう痒症 | 15 | 6.85 | 25 | 2.50 | 32 | 3.45 | 56 | 2.91 | 11 | 7.17 | 11 | 2.23 | 20 | 4.20 | 39 | 3.24 |
| 全身性そう痒症 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 2 | 0.22 | 3 | 0.16 | 5 | 3.26 | 0 | 0.00 | 2 | 0.42 | 2 | 0.17 |
| 乾癬 | 26 | 11.88 | 11 | 1.10 | 13 | 1.40 | 24 | 1.25 | 12 | 7.82 | 4 | 0.81 | 9 | 1.89 | 16 | 1.33 |
| **血管障害** | **12** | **5.48** | **50** | **5.01** | **50** | **5.38** | **99** | **5.14** | **16** | **10.43** | **27** | **5.49** | **23** | **4.83** | **61** | **5.06** |
| 血腫 | 2 | 0.91 | 2 | 0.20 | 4 | 0.43 | 6 | 0.31 | 5 | 3.26 | 1 | 0.20 | 2 | 0.42 | 5 | 0.41 |
| 高血圧 | 8 | 3.66 | 36 | 3.61 | 30 | 3.23 | 66 | 3.42 | 9 | 5.87 | 22 | 4.47 | 12 | 2.52 | 40 | 3.32 |

†mは，100人年当たりの有害事象発現率
[a]ベース試験の全期間を通して100 mg 又は200 mgの投与量を変更せずに投与を受けた被験者
SOC又は有害事象は，プラセボ，チルドラキズマブ100 mg，200 mg，及びエタネルセプト群のうち，100人年当たり被験者2例以上で発現した場合にのみ記載した。
[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 35]

#### 2.7.4.2.2.1.3　治験薬との因果関係を否定できない有害事象

##### 2.7.4.2.2.1.3.1　第 IIb 相及び第 III 相試験（プラセボ対照安全性併合解析）

プラセボ対照安全性併合解析における治験薬との因果関係を否定できない有害事象［治験責任（分担）医師により，盲検下治験薬と関連があるかもしれないと判定された有害事象］（発現割合 ≥ 1%）発現例数及び発現割合を表 2.7.4-18 に示した。治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群（14.8%）及び 200 mg 群（14.0%）とプラセボ群（13.2%）で同程度であったが，エタネルセプト群（29.4%）では他の投与群に比べて高かった。特に注目すべき SOC 及び有害事象のうち，治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現割合は全投与群でおおむね低かった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象が最も多くみられた SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「感染症および寄生虫症」であり，「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合はチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群で同程度であったが（それぞれ 4.7，4.1，4.5%），エタネルセプト群（18.2%）では高かった。また「感染症および寄生虫症」の発現割合もチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群でおおむね同程度であったが（それぞれ 5.4，5.9，4.8%），エタネルセプト群（9.3%）で高かった。全体で最も多くみられた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は，鼻咽頭炎及び注射部位紅斑であった。

**表 2.7.4-18　治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者（発現割合 ≥ 1%）__第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者**

| | プラセボ | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100 / 200 mg | | Etanercept 50mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計 | 355 | | 705 | | 708 | | 1,413 | | 313 | |
| 1件以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者数 | 47 | (13.2) | 104 | (14.8) | 99 | (14.0) | 203 | (14.4) | 92 | (29.4) |
| 治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現しなかった被験者数 | 308 | (86.8) | 601 | (85.2) | 609 | (86.0) | 1,210 | (85.6) | 221 | (70.6) |
| **胃腸障害** | **1** | **(0.3)** | **14** | **(2.0)** | **10** | **(1.4)** | **24** | **(1.7)** | **5** | **(1.6)** |
| 下痢 | 0 | (0.0) | 7 | (1.0) | 3 | (0.4) | 10 | (0.7) | 3 | (1.0) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **16** | **(4.5)** | **33** | **(4.7)** | **29** | **(4.1)** | **62** | **(4.4)** | **57** | **(18.2)** |
| 疲労 | 4 | (1.1) | 9 | (1.3) | 2 | (0.3) | 11 | (0.8) | 2 | (0.6) |
| 注射部位紅斑 | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 26 | (8.3) |
| 注射部位血腫 | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 5 | (0.7) | 7 | (0.5) | 3 | (1.0) |
| 注射部位疼痛 | 3 | (0.8) | 10 | (1.4) | 6 | (0.8) | 16 | (1.1) | 10 | (3.2) |
| 注射部位そう痒感 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 4 | (1.3) |
| 注射部位反応 | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 14 | (4.5) |
| 注射部位腫脹 | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 7 | (2.2) |
| **感染症および寄生虫症** | **17** | **(4.8)** | **38** | **(5.4)** | **42** | **(5.9)** | **80** | **(5.7)** | **29** | **(9.3)** |
| 胃腸炎 | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 3 | (1.0) |
| 鼻咽頭炎 | 6 | (1.7) | 22 | (3.1) | 16 | (2.3) | 38 | (2.7) | 15 | (4.8) |
| **臨床検査** | **3** | **(0.8)** | **11** | **(1.6)** | **4** | **(0.6)** | **15** | **(1.1)** | **2** | **(0.6)** |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **5** | **(1.4)** | **5** | **(0.7)** | **6** | **(0.8)** | **11** | **(0.8)** | **1** | **(0.3)** |
| **神経系障害** | **3** | **(0.8)** | **12** | **(1.7)** | **13** | **(1.8)** | **25** | **(1.8)** | **11** | **(3.5)** |
| 浮動性めまい | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 4 | (1.3) |
| 頭痛 | 1 | (0.3) | 9 | (1.3) | 8 | (1.1) | 17 | (1.2) | 5 | (1.6) |

| | プラセボ | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100 / 200 mg | | Etanercept 50mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **精神障害** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(1.0)** |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **4** | **(1.1)** | **5** | **(0.7)** | **6** | **(0.8)** | **11** | **(0.8)** | **6** | **(1.9)** |
| **皮膚および皮下組織障害** | **4** | **(1.1)** | **13** | **(1.8)** | **17** | **(2.4)** | **30** | **(2.1)** | **10** | **(3.2)** |
| そう痒症 | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 7 | (1.0) | 8 | (0.6) | 7 | (2.2) |
| **血管障害** | **4** | **(1.1)** | **2** | **(0.3)** | **2** | **(0.3)** | **4** | **(0.3)** | **1** | **(0.3)** |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で1%以上の発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した 。
[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 44]

#### 2.7.4.2.2.1.3.2 第 IIb 相及び第 III 相試験（ベース試験の安全性併合解析）

ベース試験の安全性併合解析において曝露期間で調整した発現率が ≥ 1 であった治験薬との因果関係を否定できない有害事象を SOC 別に付録 2.7.4-32 に示した。投与群全体において，曝露期間で調整した 100 人年当たりの有害事象発現率が最も高かった治験薬との因果関係を否定できない有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であった［チルドラキズマブ 100 mg 群（12.12），200 mg 群（15.61），プラセボ群（18.73），エタネルセプト群（29.33）］。チルドラキズマブ投与群全体で最も多くみられた特に注目すべき有害事象は鼻咽頭炎であった。同様の結果が 100 及び 200 mg 継続投与群でも認められ，治験薬との因果関係を否定できない有害事象のうち，曝露期間で調整した 100 人年当たりの有害事象発現率が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であり，100 mg 継続投与群（11.17），200 mg 継続投与群（14.70）であった。また鼻咽頭炎が 2 投与群で最も多くみられた有害事象であった。

### 2.7.4.2.2.2　死亡

#### 2.7.4.2.2.2.1　第 IIb 相及び第 III 相試験（ベース試験の安全性併合解析）

ベース試験安全性併合解析における死亡例の有害事象一覧を付録 2.7.4-33 に示した。ベース試験に致死的有害事象を発現した被験者は 7 例であった。内訳はチルドラキズマブ 100 mg 群 5 例［死亡（死因不明），アルコール性心筋症及び脂肪性肝炎，急性骨髄性白血病（AML），呼吸停止，並びに心筋梗塞］，200 mg 群 1 例（動脈瘤）及び試験の Part 1 でエタネルセプト投与群であったが，Part 3 でチルドラキズマブ 200 mg 群に切り替えられた被験者 1 例（敗血症）であった。致死的有害事象の重症度は，AML（中等度）を除いて，すべて高度と判定された。致死的有害事象のうち，治験薬との因果関係を否定できないと判定されたものはなかった。これらの有害事象の要約を以下に示した。致死的有害事象を発現した全被験者の詳細を CSR に示した [5.3.5.1: p003: 14.0，5.3.5.1: p010: 12.2.4.2，5.3.5.1: p011: 12.2.4.2]。

P05495 試験では，アルコール乱用の既往歴がある 6[redacted] 歳のチルドラキズマブ 100 mg 投与被験者[redacted] において，スクリーニング時にケトン尿，Day 1 に高血糖及び糖尿，Day 15 にγグルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加，及び Part 1 の Day 46 に目撃者のいない致死的有害事象（死亡，死因不明）が発現した。当該事象は，独立心血管事象判定委員会による判定を受けたが，死因についての結論は得られなかった。

P010 試験では，Part 1 においてチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされ，その後の Part 2 及び 3 においても 200 mg の投与を継続した被験者 1 例（[redacted]）で，Part 3 の Day 404 に致死的有害事象（動脈瘤）が発現した。同日に，冠動脈疾患も併発し，Day 411 に死亡した。当該事象は，MACE イベント（心血管死）と判定された。

P011 試験では，被験者 5 例で致死的有害事象が発現した。チルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされた被験者[redacted] で，Day 96 に致死的有害事象（アルコール性心筋症及び脂肪性肝炎）が認められた。当該被験者は Part 1 を完了し，Part 2 の投与は受けなかった。被験者[redacted]（Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされ，Part 2 及び 3 においても 100 mg を継続した）は，Part 3 の Day 320 に，致死的有害事象（AML）を発現した。被験者[redacted]（Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされ，Part 2 及び 3 においても 100 mg を継続した）は，Part 3 の Day 290 に致死的有害事象（呼吸停止）を発現し，後日 MACE イベント（心血管死）と判定された。被験者[redacted]（Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされ，Part 2 及び 3 においても 100 mg を継続した）は，Part 3 の Day 376 に致死的有害事象（心筋梗塞）を発現した。当該被験者の実薬最終投与日は Day 284 であった。当該事象は MACE イベント（心血管死）と判定された。被験者[redacted]（Part 1 でエタネルセプト 50 mg 群に無作為割付けされ，Part 2 でもエタネルセプト 50 mg を継続投与したが，Part 3 でチルドラキズマブ 200 mg に切り替えられた）は，Day 251 に肺腺癌と診断さ

れ，Day 286 に試験中止に至り，Part 3 後の Day 441 に致死的有害事象（敗血症）を発現した。チルドラキズマブ 200 mg の最終投与日は Day 222 であった。

チルドラキズマブ投与被験者で発現した死亡のうち，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できないと判定されたものはなかった。死亡例の 2 例は，アルコール乱用の既往歴がある被験者[redacted] 及び[redacted] で発現した。AML 及び肺腺癌と診断された被験者（[redacted]及び[redacted]）2 例の死亡例は共に多量の喫煙歴というリスク因子を有していた。

残りの死亡例 3 例は既知の心血管リスク因子を有する被験者であり，致死的 MACE イベントと判定された有害事象を発現した。乾癬自体が，重篤な心血管イベントのリスク増大に関連することが判明しており，最近発表されたメタ解析（Armstrong, 2013a）でも，軽症～重症の乾癬では心筋梗塞及び脳卒中のリスク増大，重症の乾癬は心血管死のリスク増大と関連することが確認されている。乾癬患者では，心血管リスク因子の保有率が増加し（Prey, 2010, Qureshi, 2009, Mehta, 2012），心血管リスク因子単独に起因するリスクに加えて，MACE のリスク増加の可能性がある（Mehta, 2011）。チルドラキズマブの第 IIb 相試験及び第 III 相試験の安全性データを併合したところ，Tier 2 有害事象カテゴリー「確定診断された MACE」の発現割合が，プラセボ対照安全性併合解析ではチルドラキズマブ 100 mg 群（0.1%），200 mg 群（0.0%），プラセボ群（0.0%）及びエタネルセプト群（0.0%）で同程度であった [表 2.7.4-28]。また，ベース試験の安全性併合解析では，「確定診断された MACE」の曝露期間で調整した発現率が，チルドラキズマブ 100 mg 群（0.40），200 mg 群（0.32），プラセボ群（0.46）及びエタネルセプト群（0.00）で同程度であった [表 2.7.4-29]。

#### 2.7.4.2.2.3　その他の重篤な有害事象

##### 2.7.4.2.2.3.1　第 IIb 相及び第 III 相試験（プラセボ対照安全性併合解析）

プラセボ対照安全性併合解析において 1 件以上の重篤な有害事象（発現割合 > 0%）を発現した被験者数及び割合を SOC 別及び投与群別に表 2.7.4-19 に示した。重篤な有害事象の全般的な発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群（1.4%），200 mg 群（2.3%），プラセボ群（1.7%），及びエタネルセプト群（2.2%）で同程度であった。いずれの投与群においても重篤な有害事象の発現割合が >1% であった SOC はなかった。重篤な有害事象はすべて，被験者 1 例で発現した。P010 及び P011 試験については，重篤な有害事象発現被験者に関する CIOMS を CSR に記載した [5.3.5.1: p010: 16.2.7.33，5.3.5.1: p011: 16.2.7.18]。P05495 試験については，重篤な有害事象発現被験者の詳細を 5.3.5.1: p003: 14.0 に示した。

**表 2.7.4-19　重篤な有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）__第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100 / 200 mg | | Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計 | 355 | | 705 | | 708 | | 1,413 | | 313 | |
| 1件以上の重篤な有害事象が認められた被験者数 | 6 | (1.7) | 10 | (1.4) | 16 | (2.3) | 26 | (1.8) | 7 | (2.2) |
| 重篤な有害事象が認められなかった被験者数 | 349 | (98.3) | 695 | (98.6) | 692 | (97.7) | 1,387 | (98.2) | 306 | (97.8) |
| **心臓障害** | **1** | **(0.3)** | **2** | **(0.3)** | **3** | **(0.4)** | **5** | **(0.4)** | **2** | **(0.6)** |
| 急性心筋梗塞 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 心房細動 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| うっ血性心不全 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| アルコール性心筋症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 冠動脈疾患 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 冠動脈狭窄 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 心膜炎 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 頻脈 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **胃腸障害** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **3** | **(0.4)** | **4** | **(0.3)** | **0** | **(0.0)** |
| 腹部ヘルニア | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 食道ポリープ | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 急性膵炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 唾液腺腫大 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| 死亡 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **肝胆道系障害** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.3)** |
| 胆管結石 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 肝胆道系障害 | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.3)** |
| 脂肪性肝炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **感染症および寄生虫症** | **1** | **(0.3)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.3)** | **3** | **(0.2)** | **0** | **(0.0)** |

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100 / 200 mg | | Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 蜂巣炎 | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 喉頭蓋炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 創傷感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **1** | **(0.3)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.3)** |
| 椎間板突出 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 変形性関節症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.1)** | **1** | **(0.3)** |
| 基底細胞癌 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) |
| **神経系障害** | **1** | **(0.3)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.6)** |
| 頚動脈狭窄 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 失神寸前の状態 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 痙攣発作 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **妊娠，産褥および周産期の状態** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| 自然流産 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 精神障害 | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| 自殺企図 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **腎および尿路障害** | **1** | **(0.3)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| 腎結石症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 尿管結石症 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **生殖系および乳房障害** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| 卵巣嚢胞 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 気胸 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **1** | **(0.3)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100 / 200 mg | | Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 乾癬 | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **血管障害** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| リンパ浮腫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 0%を超える発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した 。
[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 54]

プラセボ対照安全性併合解析における，1 件以上の治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象［治験責任（分担）医師により，盲検下の治験薬と少なくとも関連あるかもしれないと判定された重篤な有害事象］を発現した被験者数及び割合を，SOC 別及び投与群別に表 2.7.4-20 に示した。重篤な有害事象の大部分が，治験薬との因果関係なしと判定された。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した被験者は，チルドラキズマブ 200 mg 群の 3 例（0.4%，P010 試験における咽頭蓋炎，P011 試験における創傷感染，P05495 試験におけるリンパ浮腫）及びエタネルセプト投与群の 2 例（0.6%，P011 試験における胆管結石及び頭痛）であった。

**表 2.7.4-20　治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象発現被験者（発現割合 >0%）_第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者**

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100/200 mg | | エタネルセプト50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計 | 355 | | 705 | | 708 | | 1,413 | | 313 | |
| 1件以上の治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した被験者数 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) |
| 治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現しなかった被験者数 | 355 | (100.0) | 705 | (100.0) | 705 | (99.6) | 1,410 | (99.8) | 311 | (99.4) |
| **肝胆道系障害** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.3)** |
| 胆管結石 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **感染症および寄生虫症** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(0.3)** | **2** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| 喉頭蓋炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 創傷感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **神経系障害** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.3)** |
| 頭痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **血管障害** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| リンパ浮腫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 0%を超える発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した。

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 60]

#### 2.7.4.2.2.3.2　第 IIb 相及び第 III 相試験（ベース試験の安全性併合解析）

ベース試験の安全性併合解析において，被験者 > 0 例で認められた重篤な有害事象を SOC 別に曝露期間で調整して付録 2.7.4-35 に示した。100 人年当たりの重篤な有害事象発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 5.81，7.21，6.40 であったが，エタネルセプト群では高く 13.04 であった。同様に，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群（4.88）及び 200 mg 継続投与群（5.46）でも 100 人年当たりの重篤な有害事象発現率は低かった。

重篤な有害事象発現率は全投与群で低かった。「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC を除いて，100 人年当たりの重篤な有害事象発現率が 1.61 を超える SOC は認められなかった。「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC における 100 人年当たりの発現率が最も高かったのはエタネルセプト群（3.26）であった。エタネルセプト群における発現率の増加の原因となる特に注目すべき有害事象（基本語）はなかった。

ベース試験安全性併合解析において，被験者 > 0 例で認められた治験薬との因果関係を否定できない［治験責任（分担）医師による判定］重篤な有害事象を SOC 別に曝露期間で調整した [表 2.7.4-21]。100 人年当たりの治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象発現率は全投与群で低く，エタネルセプト群（3.26）に比べて，チルドラキズマブ 100 mg 群（0.30），200 mg 群（0.97）及びプラセボ群（0.91）でほぼ同程度に低かった。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象（SOC）の曝露期間で調整した発現率も，投与群全体で低かった。全投与群で発現率が最も高かった治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」SOC であった。曝露期間で調整した 100 人年当たりの有害事象発現率が 1.30 を超えた SOC 又は特に注目すべき重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象の曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群（0.20）及び 200 mg 継続投与群（0.21）でも低く，同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（SOC）は，100 mg 継続投与群では「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC（甲状腺癌），200 mg 継続投与群では「感染症および寄生虫症」SOC（蜂巣炎）で報告された。

P010 及び P011 試験における重篤な有害事象の CIOMS は，個々の試験の CSR に記載した [5.3.5.1: p010: 16.2.7.33，5.3.5.1: p011: 16.2.7.18]。P05495 試験については，重篤な有害事象の詳細を 5.3.5.1: p003: 14.0 に記載した。

**表 2.7.4-21　治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した被験者（100 人年当たり被験者 > 0 で発現）_曝露期間で調整済み（12 週間の追跡調査に基づく）第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析 _ 1 回以上投薬された被験者**

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100/200 mg | | エタネルセプト 50 mg | | 継続投与 MK-3222 100 mg | | 継続投与 MK-3222 200 mg | | 継続投与 MK-3222 100/200 mg[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) |
| 被験者合計 | 588 | | 1083 | | 1041 | | 1911 | | 313 | | 381 | | 363 | | 933 | |
| 1件以上の治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した被験者数 | 2 | 0.91 | 3 | 0.30 | 9 | 0.97 | 12 | 0.62 | 5 | 3.26 | 1 | 0.20 | 1 | 0.21 | 5 | 0.41 |
| 治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現しなかった被験者数 | 586 | 267.75 | 1080 | 108.18 | 1032 | 111.10 | 1899 | 98.54 | 308 | 200.76 | 380 | 77.20 | 362 | 76.04 | 928 | 76.98 |
| **肝胆道系障害** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **1** | **0.65** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| 胆管結石 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **感染症および寄生虫症** | **1** | **0.46** | **1** | **0.10** | **6** | **0.65** | **7** | **0.36** | **2** | **1.30** | **0** | **0.00** | **1** | **0.21** | **4** | **0.33** |
| 骨結核 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 蜂巣炎 | 1 | 0.46 | 0 | 0.00 | 2 | 0.22 | 2 | 0.10 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.21 | 2 | 0.17 |
| 喉頭蓋炎 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 1 | 0.11 | 2 | 0.10 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.08 |
| 帯状疱疹 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 尿路性敗血症 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 創傷感染 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.08 |
| **良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)** | **1** | **0.46** | **2** | **0.20** | **1** | **0.11** | **3** | **0.16** | **1** | **0.65** | **1** | **0.20** | **0** | **0.00** | **1** | **0.08** |
| 胆道の良性新生物 | 1 | 0.46 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 膀胱移行上皮癌 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 乳癌 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 甲状腺癌 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 1 | 0.20 | 0 | 0.00 | 1 | 0.08 |
| **神経系障害** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **1** | **0.65** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| 頭痛 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **皮膚および皮下組織障害** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **1** | **0.11** | **1** | **0.05** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| 乾癬 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **血管障害** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **1** | **0.11** | **1** | **0.05** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| リンパ浮腫 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |

† m は 100 人年当たりの有害事象発現率
[a] ベース試験の全期間を通して 100 mg 又は 200 mg のいずれか一方の投与量を変更せずに投与された被験者

[5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 63]

#### 2.7.4.2.2.4　その他の重要な有害事象

##### 2.7.4.2.2.4.1　第 IIb 相及び第 III 相試験 - 治験中止に至った有害事象（プラセボ対照安全性併合解析)

プラセボ対照安全性併合解析で認められた治験中止に至った有害事象（発現割合 > 0%）を表 2.7.4-22 に示した。全般的に治験中止に至った被験者数は少なく，発現割合はチルドラキズマブ 100 mg 群（0.6%），200 mg 群（1.3%），プラセボ群（1.1%），及びエタネルセプト群（1.9%）で同程度であった。

**表 2.7.4-22　治験中止に至った有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100/200 mg | | エタネルセプト50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計 | 355 | | 705 | | 708 | | 1,413 | | 313 | |
| 1件以上の試験中止に至った有害事象を発現した被験者数 | 4 | (1.1) | 4 | (0.6) | 9 | (1.3) | 13 | (0.9) | 6 | (1.9) |
| 試験中止に至った有害事象を発現しなかった被験者数 | 351 | (98.9) | 701 | (99.4) | 699 | (98.7) | 1,400 | (99.1) | 307 | (98.1) |
| **心臓障害** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(0.3)** | **2** | **(0.3)** | **4** | **(0.3)** | **0** | **(0.0)** |
| 心房細動 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| アルコール性心筋症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 冠動脈疾患 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 頻脈 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.6)** |
| 死亡 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 注射部位紅斑 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 注射部位反応 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 注射部位腫脹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **肝胆道系障害** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| 脂肪性肝炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **感染症および寄生虫症** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.6)** |
| 丹毒 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 膿疱性皮疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 上気道感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **臨床検査** | **2** | **(0.6)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100/200 mg | | エタネルセプト50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 肝酵素上昇 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| 乾癬性関節症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.3)** |
| 基底細胞癌 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **神経系障害** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.3)** |
| 頭痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) |
| **妊娠，産褥および周産期の状態** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| 流産 | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **精神障害** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| 自殺企図 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **2** | **(0.6)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** |
| 血管浮腫 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 乾癬 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **血管障害** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** |
| リンパ浮腫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 0%を超える発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した 。

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 66]

#### 2.7.4.2.2.4.2　第 IIb 相及び第 III 相試験 - 治験中止に至った有害事象（ベース試験の安全性併合解析）

ベース試験の安全性併合解析において，被験者 > 0 例で認められた有害事象による治験中止例を SOC 別に表 2.7.4-23 に示した。治験中止に至った有害事象発現被験者の一覧表を付録 2.7.4-36 に示した。治験中止に至った有害事象の 100 人年当たりの発現率は全般的に低く，チルドラキズマブ 100 mg 群（2.20），200 mg 群（2.15）及びプラセボ群（2.28）で同程度であったが，エタネルセプト群（5.87）では高かった。

特に注目すべき SOC 及び有害事象のうち，治験中止に至った有害事象（SOC）の曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率は全投与群でおおむね低かった。治験中止に至った有害事象（SOC）のうち，100 人年当たりの発現率が最も高かったのは，エタネルセプト群における「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「感染症および寄生虫症」SOC で，1.3 と報告された。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群は，曝露期間で調整した 100 人年当たりの治験中止に至った有害事象発現率がそれぞれ > 0.60，> 0.43 であった SOC は認められなかった。

100 及び 200 mg 継続投与群については，曝露期間で調整した 100 人年当たりの治験中止に至った有害事象発現率がそれぞれ > 0.20 及び > 0.21 であった SOC は認められなかった。

**表 2.7.4-23　治験中止に至った有害事象発現被験者（100 人年当たり被験者 > 0 で発現）_曝露期間で調整済み（20 週間の追跡調査に基づく）**
**第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者**

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100/200 mg | | エタネルセプト 50 mg | | 継続投与 MK-3222 100 mg | | 継続投与 MK-3222 200 mg | | 継続投与MK-3222 100/200 mg[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) |
| 被験者合計 | 588 | | 1083 | | 1041 | | 1911 | | 313 | | 381 | | 363 | | 933 | |
| 1件以上の治験中止に至った有害事象を発現した被験者数 | 5 | 2.28 | 22 | 2.20 | 20 | 2.15 | 42 | 2.18 | 9 | 5.87 | 2 | 0.41 | 1 | 0.21 | 3 | 0.25 |
| 治験中止に至った有害事象を発現しなかった被験者数 | 583 | 266.38 | 1061 | 106.28 | 1021 | 109.92 | 1869 | 96.98 | 304 | 198.15 | 379 | 77.00 | 362 | 76.04 | 930 | 77.14 |
| **心臓障害** | **0** | **0.00** | **3** | **0.30** | **2** | **0.22** | **5** | **0.26** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| 心房細動 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 1 | 0.11 | 2 | 0.10 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| アルコール性心筋症 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 冠動脈疾患 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 頻脈 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **眼障害** | **0** | **0.00** | **1** | **0.10** | **0** | **0.00** | **1** | **0.05** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| 虚血性視神経症 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | **0.00** | **1** | **0.10** | **0** | **0.00** | **1** | **0.05** | **2** | **1.30** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| 死亡 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 注射部位紅斑 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 注射部位反応 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 注射部位腫脹 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **肝胆道系障害** | **0** | **0.00** | **1** | **0.10** | **0** | **0.00** | **1** | **0.05** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| 脂肪性肝炎 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **免疫系障害** | **0** | **0.00** | **1** | **0.10** | **0** | **0.00** | **1** | **0.05** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| 過敏症 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **感染症および寄生虫症** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **4** | **0.43** | **4** | **0.21** | **2** | **1.30** | **0** | **0.00** | **1** | **0.21** | **1** | **0.08** |
| 骨結核 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 憩室炎 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.21 | 1 | 0.08 |
| 丹毒 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 帯状疱疹 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100/200 mg | | エタネルセプト 50 mg | | 継続投与 MK-3222 100 mg | | 継続投与 MK-3222 200 mg | | 継続投与MK-3222 100/200 mg[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) |
| 膿疱性皮疹 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 上気道感染 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **臨床検査** | **2** | **0.91** | **3** | **0.30** | **1** | **0.11** | **4** | **0.21** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 0.46 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | 0.46 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 肝酵素上昇 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 眼圧上昇 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 肝機能検査値上昇 | 1 | 0.46 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **代謝および栄養障害** | **0** | **0.00** | **2** | **0.20** | **0** | **0.00** | **2** | **0.10** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| 高脂血症 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **0** | **0.00** | **2** | **0.20** | **1** | **0.11** | **3** | **0.16** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| 関節炎 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 四肢痛 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 乾癬性関節症 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **良性，悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)** | **0** | **0.00** | **6** | **0.60** | **3** | **0.32** | **9** | **0.47** | **2** | **1.30** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| 急性骨髄性白血病 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 基底細胞癌 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 膀胱移行上皮癌 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 乳癌 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 肺腺癌 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 表皮内悪性黒色腫 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 膵癌 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 2 | 0.22 | 2 | 0.10 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100/200 mg | | エタネルセプト 50 mg | | 継続投与 MK-3222 100 mg | | 継続投与 MK-3222 200 mg | | 継続投与MK-3222 100/200 mg[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) |
| 直腸癌 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 皮膚有棘細胞癌 | 0 | 0.00 | 2 | 0.20 | 0 | 0.00 | 2 | 0.10 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **神経系障害** | **1** | **0.46** | **1** | **0.10** | **3** | **0.32** | **4** | **0.21** | **1** | **0.65** | **1** | **0.20** | **0** | **0.00** | **1** | **0.08** |
| 小脳梗塞 | 1 | 0.46 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 頭痛 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 運動ニューロン疾患 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 血栓性脳梗塞 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 1 | 0.20 | 0 | 0.00 | 1 | 0.08 |
| 振戦 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **妊娠，産褥および周産期の状態** | **0** | **0.00** | **1** | **0.10** | **1** | **0.11** | **2** | **0.10** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| 流産 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 妊娠 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **精神障害** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **2** | **0.22** | **2** | **0.10** | **1** | **0.65** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| アルコール症 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.65 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| うつ病 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 自殺企図 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **0** | **0.00** | **1** | **0.10** | **1** | **0.11** | **2** | **0.10** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 呼吸停止 | 0 | 0.00 | 1 | 0.10 | 0 | 0.00 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| **皮膚および皮下組織障害** | **2** | **0.91** | **1** | **0.10** | **1** | **0.11** | **2** | **0.10** | **1** | **0.65** | **1** | **0.20** | **0** | **0.00** | **1** | **0.08** |
| 血管浮腫 | 1 | 0.46 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 乾癬 | 1 | 0.46 | 1 | 0.10 | 1 | 0.11 | 2 | 0.10 | 1 | 0.65 | 1 | 0.20 | 0 | 0.00 | 1 | 0.08 |
| **血管障害** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **1** | **0.11** | **1** | **0.05** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** | **0** | **0.00** |
| リンパ浮腫 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 0.11 | 1 | 0.05 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |

† m は 100 人年当たりの有害事象発現率
[a] ベース試験の全期間を通して 100 mg 又は 200 mg のいずれか一方の投与量を変更せずに投与された被験者

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 70]

#### 2.7.4.2.2.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

##### 2.7.4.2.2.5.1　事前に規定した有害事象

###### 2.7.4.2.2.5.1.1　第 IIb 相及び第 III 相試験 - Tier 1 有害事象の要約（プラセボ対照安全性併合解析）

プラセボ対照安全性併合解析で認められた 1 件以上の Tier 1 有害事象を発現した被験者の要約を表 2.7.4-24 に示した。Tier 1 有害事象の発現割合は，チルドラキズマブ 100（4.0%）及び 200 mg 群（4.7%）で低く，プラセボ群（2.8%）と同程度であったが，エタネルセプト群（18.5%）ではチルドラキズマブ群及びプラセボ群に比べて高かった。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群とプラセボ群を比較した p 値はすべて > 0.1 であった。高度の感染症，悪性腫瘍，NMSC，悪性黒色腫性皮膚癌，確定診断された拡大 MACE，ISR 又は治験薬との因果関係が否定できない過敏症［メディカルモニタリング計画に従って MedDRA 標準検索式（SMQ）で過敏症又は過敏症の代替用語で検索された事象の一覧表に記載されており，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できないと判定されたもの］の発現割合について，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群で差異は認められなかった。

**表 2.7.4-24　Tier 1 有害事象発現被験者の解析**
**第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)† | Difference in % vs Placebo p-value† |
|---|---|---|---|---|
| **Subjects in population** | | | | |
| Placebo | 355 | | | |
| MK-3222 100 mg | 705 | | | |
| MK-3222 200 mg | 708 | | | |
| MK-3222 100 / 200 mg | 1,413 | | | |
| Etanercept 50 mg | 313 | | | |
| **with one or more Tier 1 Adverse Events** | | | | |
| Placebo | 10 | (2.8) | | |
| MK-3222 100 mg | 28 | (4.0) | 1.2 (-1.4, 3.3) | 0.340 |
| MK-3222 200 mg | 33 | (4.7) | 1.8 (-0.8, 4.1) | 0.150 |
| MK-3222 100 / 200 mg | 61 | (4.3) | 1.5 (-1.0, 3.3) | 0.198 |
| Etanercept 50 mg | 58 | (18.5) | | |
| **with Severe Infections[a]** | | | | |
| Placebo | 1 | (0.3) | | |
| MK-3222 100 mg | 1 | (0.1) | -0.1 (-1.4, 0.6) | 0.621 |
| MK-3222 200 mg | 2 | (0.3) | 0.0 (-1.3, 0.8) | 0.998 |
| MK-3222 100 / 200 mg | 3 | (0.2) | -0.1 (-1.4, 0.4) | 0.806 |
| Etanercept 50 mg | 0 | (0.0) | | |
| **with Malignancies[b]** | | | | |
| Placebo | 0 | (0.0) | | |
| MK-3222 100 mg | 2 | (0.3) | 0.3 (-0.8, 1.0) | 0.315 |
| MK-3222 200 mg | 1 | (0.1) | 0.1 (-0.9, 0.8) | 0.479 |
| MK-3222 100 / 200 mg | 3 | (0.2) | 0.2 (-0.9, 0.6) | 0.385 |
| Etanercept 50 mg | 1 | (0.3) | | |
| **with Non-Melanoma Skin Cancer** | | | | |
| Placebo | 0 | (0.0) | | |
| MK-3222 100 mg | 2 | (0.3) | 0.3 (-0.8, 1.0) | 0.315 |

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)† | Difference in % vs Placebo p-value† |
|---|---|---|---|---|
| MK-3222 200 mg | 1 | (0.1) | 0.1 (-0.9, 0.8) | 0.479 |
| MK-3222 100 / 200 mg | 3 | (0.2) | 0.2 (-0.9, 0.6) | 0.385 |
| Etanercept 50 mg | 1 | (0.3) | | |
| **with Melanoma Skin Cancer** | | | | |
| Placebo | 0 | (0.0) | | |
| MK-3222 100 mg | 0 | (0.0) | 0.0 (-1.1, 0.5) | >0.999 |
| MK-3222 200 mg | 0 | (0.0) | 0.0 (-1.1, 0.5) | >0.999 |
| MK-3222 100 / 200 mg | 0 | (0.0) | 0.0 (-1.1, 0.3) | >0.999 |
| Etanercept 50 mg | 0 | (0.0) | | |
| **with Confirmed Extended MACE[c]** | | | | |
| Placebo | 0 | (0.0) | | |
| MK-3222 100 mg | 1 | (0.1) | 0.1 (-0.9, 0.8) | 0.478 |
| MK-3222 200 mg | 1 | (0.1) | 0.1 (-0.9, 0.8) | 0.479 |
| MK-3222 100 / 200 mg | 2 | (0.1) | 0.1 (-0.9, 0.5) | 0.478 |
| Etanercept 50 mg | 1 | (0.3) | | |
| **with Injection Site Reactions** | | | | |
| Placebo | 8 | (2.3) | | |
| MK-3222 100 mg | 24 | (3.4) | 1.2 (-1.2, 3.1) | 0.302 |
| MK-3222 200 mg | 28 | (4.0) | 1.7 (-0.7, 3.8) | 0.148 |
| MK-3222 100 / 200 mg | 52 | (3.7) | 1.4 (-0.8, 3.0) | 0.185 |
| Etanercept 50 mg | 56 | (17.9) | | |
| **with Drug Related Hypersensitivity Reactions** | | | | |
| Placebo | 1 | (0.3) | | |
| MK-3222 100 mg | 1 | (0.1) | -0.1 (-1.4, 0.6) | 0.621 |
| MK-3222 200 mg | 1 | (0.1) | -0.1 (-1.4, 0.5) | 0.618 |
| MK-3222 100 / 200 mg | 2 | (0.1) | -0.1 (-1.4, 0.3) | 0.566 |
| Etanercept 50 mg | 0 | (0.0) | | |

† Based on Miettinen & Nurminen method.

Every subject is counted a single time for each applicable row.

[a] Defined as infection meeting the regulatory definition of a serious adverse event, or any infection requiring IV antibiotics whether or not reported as a serious adverse event, as per the regulatory definition.

[b] Excluding carcinoma in situ of the cervix

[c] Extended MACE includes non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, unstable angina, coronary revascularization, and CV deaths that are confirmed as "cardiovascular" or "sudden".

CI = Confidence Interval; MACE = Major Cardiovascular Adverse Event

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 90]

#### 2.7.4.2.2.5.1.2 第 IIb 相及び第 III 相試験 - 心血管イベントの判定（プラセボ対照安全性併合解析）

広範囲の心血管イベントの判定は，第 IIb 相（P05495 試験）と第 III 相試験（P010 及び P011 試験）個別の外部委員会が実施した。判定の対象となる特に注目される SOC の詳細を記した判定委員会の手順を個々の試験の CSR に記載した [5.3.5.1: p003: 16.1.10，5.3.5.1: p010: 16.1.10.3，5.3.5.1: p011: 16.1.10.3]。心血管評価項目は，MACE（非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，及び「心血管死」又は「突然死」と確定診断された心血管死）；拡大 MACE（MACE，不安定狭心症，冠動脈血管再建術，蘇生処置が行われた心停止）；並びに致死性及び非致死性血栓性/塞栓性/虚血性心血管イベント（MACE，拡大 MACE，一過性虚血性発作，肺塞栓症，末梢動脈血栓症/血栓塞栓症，及び静脈血栓症）である。

第 IIb 相及び第 III 相試験のプラセボ対照安全性併合解析における，判定委員会による判定で確定した心血管イベントの概要を表 2.7.4-25 に示した。判定で確定した複合心血管イベントを 1 件以上発現した被験者は，チルドラキズマブ 100 mg 群 1 例（0.1%），200 mg 群 1 例（0.1%），プラセボ群 0 例（0.0%），エタネルセプト群 1 例（0.3%）であった。判定で確定した心血管イベントを発現したチルドラキズマブ群の 2 例のうち，100 mg 群の 1 例では判定で確定した MACE 及び拡大 MACE イベント（心筋梗塞），また 200 mg 群の 1 例では判定で確定した拡大 MACE イベント（冠動脈血管再建術）が発現した。両イベント共に致死性及び非致死性血栓性／塞栓性／虚血性心血管イベントに分類された。エタネルセプト投与群被験者において発現し，判定で確定したイベントは，致死性及び非致死性血栓性／塞栓性／虚血性心血管イベントに分類される拡大 MACE イベント（冠動脈血管再建術）であった。

判定で確定した心血管イベントを発現した被験者に関する CIOMS を個々の試験の CSR に記載した [5.3.5.1: p003: 12.2.3.1，5.3.5.1: p010: 14.3.4.3.1，5.3.5.1: p011: 14.3.2.3.1]。

**表 2.7.4-25　判定で確定した複合心血管イベント発現被験者_第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 m | | Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population[†] | 355 | | 705 | | 708 | | 1,413 | | 313 | |
| with one or more confirmed composite adjudicated CV events[a] | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) |
| with no confirmed composite adjucated CV events | 355 | (100.0) | 704 | (99.9) | 707 | (99.9) | 1,411 | (99.9) | 312 | (99.7) |
| **Confirmed CV Events[b]** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.1)** | **1** | **(0.3)** |
| MACE[c] | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) |
| Extended MACE[d] | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) |
| Fatal or non-fatal thrombotic / embolic/ischemic CV events[e] | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) |

[†]Subjects who took at least one dose of study medication based on the treatment actually received.

[a]Includes confirmed MACE, Extended MACE, and fatal or non-fatal thrombotic/embolic/ischemic CV events.

[b]Subjects are counted only once in the overall category. A subject may appear in different categories.

[c]Includes non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, and CV deaths that are confirmed as “cardiovascular” or “sudden”.

[d]Includes non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, unstable angina, coronary revascularization, resuscitated cardiac arrest and CV deaths that are confirmed as “cardiovascular” or “sudden”.

[e]Includes fatal and non-fatal events - Acute myocardial infarction; Ischemic stroke; Unstable angina; Coronary revascularization; Transient ischemic attack; Pulmonary embolism; Peripheral arterial Thrombosis/Thromboembolism; Venous thrombosis; Resuscitated cardiac Arrest; CV deaths that are confirmed as "cardiovascular" or "sudden".

CV = Cardiovascular; MACE = Major Adverse Cardiovascular Events.

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 100]

#### 2.7.4.2.2.5.1.3 第 IIb 相及び第 III 相試験 - Tier 1 有害事象の概要（ベース試験の安全性併合解析）

ベース試験の安全性併合解析における曝露期間で調整した発現例数が > 0 例の Tier 1 有害事象を 1 件以上発現した被験者の概要を表 2.7.4-26 に示した。全般的にみて Tier 1 有害事象の曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率はチルドラキズマブ 100 mg 群（6.71），200 mg 群（7.97），及びプラセボ群（7.77）で同程度であったが，エタネルセプト群（43.67）では高かった。このような差が認められた主な原因は，エタネルセプトでは他の投与群に比べて ISR の発現率が高かったことによる［チルドラキズマブ 100 mg 群（3.51），200 mg 群（4.63），プラセボ群（5.03），エタネルセプト群（40.41）］。高度の感染症，悪性腫瘍，NMSC，黒色腫皮膚癌，判定で確定した拡大 MACE 及び薬剤性過敏症反応の 100 人年当たりの発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。これらの Tier 1 有害事象の曝露期間で調整した発現率（100 人年当たり）は，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群及び 200 mg 継続投与群でベース試験の全期間をとおして低かった。

ベース試験中に過敏症反応を発現した被験者の詳細を付録 2.7.4-57 に示した。

**表 2.7.4-26　Tier 1 有害事象発現被験者（100 人年当たり被験者 > 0 で発現）の概要 – 曝露期間で調整済み（20 週間の追跡調査に基づく）**
**第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| | n | (m[a]) |
|---|---|---|
| **Subjects in Population** | | |
| Placebo | 588 | |
| MK-3222 100 mg | 1083 | |
| MK-3222 200 mg | 1041 | |
| MK-3222 100 / 200 mg | 1911 | |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 381 | |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 363 | |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[e] | 933 | |
| Etanercept 50 mg | 313 | |
| **With One or More Tier 1 Adverse Events** | | |
| Placebo | 17 | ( 7.77) |
| MK-3222 100 mg | 67 | ( 6.71) |
| MK-3222 200 mg | 74 | ( 7.97) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 140 | ( 7.26) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 31 | ( 6.30) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 31 | ( 6.51) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[e] | 80 | ( 6.64) |
| Etanercept 50 mg | 67 | ( 43.67) |
| **With Severe Infections[b]** | | |
| Placebo | 2 | ( 0.91) |
| MK-3222 100 mg | 11 | ( 1.10) |
| MK-3222 200 mg | 15 | ( 1.61) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 26 | ( 1.35) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 4 | ( 0.81) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 4 | ( 0.84) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[e] | 12 | ( 1.00) |
| Etanercept 50 mg | 3 | ( 1.96) |
| **With Malignancies[c]** | | |
| Placebo | 2 | ( 0.91) |
| MK-3222 100 mg | 17 | ( 1.70) |
| MK-3222 200 mg | 11 | ( 1.18) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 28 | ( 1.45) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 4 | ( 0.81) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 5 | ( 1.05) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[e] | 9 | ( 0.75) |
| Etanercept 50 mg | 4 | ( 2.61) |
| **With Non-Melanoma Skin Cancer** | | |
| Placebo | 2 | ( 0.91) |
| MK-3222 100 mg | 11 | ( 1.10) |
| MK-3222 200 mg | 8 | ( 0.86) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 19 | ( 0.99) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 2 | ( 0.41) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 5 | ( 1.05) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[e] | 7 | ( 0.58) |
| Etanercept 50 mg | 2 | ( 1.30) |

| | n | (m[a]) |
|---|---|---|
| **With Melanoma Skin Cancer** | | |
| Placebo | 0 | ( 0.00) |
| MK-3222 100 mg | 2 | ( 0.20) |
| MK-3222 200 mg | 0 | ( 0.00) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 2 | ( 0.10) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 1 | ( 0.20) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 0 | ( 0.00) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[e] | 1 | ( 0.08) |
| Etanercept 50 mg | 0 | ( 0.00) |
| **With Confirmed Extended MACE[d]** | | |
| Placebo | 1 | ( 0.46) |
| MK-3222 100 mg | 4 | ( 0.40) |
| MK-3222 200 mg | 6 | ( 0.65) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 10 | ( 0.52) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 2 | ( 0.41) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 0 | ( 0.00) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[e] | 2 | ( 0.17) |
| Etanercept 50 mg | 1 | ( 0.65) |
| **With Injection Site Reactions** | | |
| Placebo | 11 | ( 5.03) |
| MK-3222 100 mg | 35 | ( 3.51) |
| MK-3222 200 mg | 43 | ( 4.63) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 78 | ( 4.05) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 22 | ( 4.47) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 22 | ( 4.62) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[e] | 59 | ( 4.89) |
| Etanercept 50 mg | 62 | ( 40.41) |
| **With Drug Related Hypersensitivity Reactions** | | |
| Placebo | 1 | ( 0.46) |
| MK-3222 100 mg | 5 | ( 0.50) |
| MK-3222 200 mg | 2 | ( 0.22) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 7 | ( 0.36) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 2 | ( 0.41) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 2 | ( 0.42) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[e] | 4 | ( 0.33) |
| Etanercept 50 mg | 0 | ( 0.00) |

[a]m is the number of subjects with event per 100-subject-year.

[b]Defined as infection meeting the regulatory definition of a serious adverse event, or any infection requiring IV antibiotics whether or not reported as a serious adverse event, as per the regulatory definition.

[c]Excluding carcinoma in situ of the cervix

[d]Extended MACE includes non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, unstable angina, coronary revascularization, and CV deaths that are confirmed as “cardiovascular” or “sudden”.

MACE = Major Cardiovascular Adverse Event

[e] Includes subjects who stayed on one of the 100 mg or 200 mg through out the whole Base period.

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 93]

重篤な感染症で特筆すべきことは P010 試験で骨結核が 1 例に報告されたことであった[5.3.5.1: p010]。5■歳アジア人男性被験者（日本人以外）は，骨結核（脊椎結核）を発現し，治験薬の投与中止に至った。当該被験者は，慢性咳嗽の既往歴があり，経気管支針生検を受けた。針生検で，非壊死性肉芽腫が認められた（真菌及び抗酸菌陰性）。スクリーニング時のツベルクリン皮膚反応検査は陰性であった。被験者は，Day 1 に Part 1 でのチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされ，Part 2 でも 200 mg 投与を継続した。被験者はチルドラキズマブ 200 mg の最終投与を Day 118 に受けた。Day 177 の経気管支針

生検では，肉芽腫性炎症又は悪性細胞は検出されなかった。Day 178 に活動性脊椎結核と診断された。診断は骨生検により確定診断された（結核菌培養検査は陽性）。第 8 胸椎（T8）生検で得た検体の塗抹検査で抗酸菌が検出された。また T8 生検で得た検体のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査で結核菌が検出された。被験者は Day 183 に結核治療を開始し，Day 202 に試験中止に至った。Day 570 の追跡調査時に，それ以上の治療は不要であり，骨結核（脊椎結核）は寛解したと判断された。治験責任（分担）医師により，骨結核の重症度は中等度，治験薬との因果関係は否定できないと判定された。当該被験者の CIOMS は当該治験の CSR に記載されている [5.3.5.1: p010]。

悪性腫瘍の観点から，皮膚が関与する悪性新生物形成過程を除いて，チルドラキズマブ群で 1 例以上で報告された悪性腫瘍は，膵臓癌のみであった（2 例，共に 200 mg 群）。膵臓癌は，乾癬患者でリスクが増大するというエビデンスが得られている（Brauchli, 2009）。チルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされた 4[redacted]歳男性被験者の AML は，更に別の観点から注意する必要がある。AML は腫瘍壊死因子（TNF）-α拮抗薬クラスの免疫調節剤への曝露と因果関係がある（Bakland, 2003, Nair, 2007, Bachmeyer, 2007, Bachmeyer, 2008, FDA Alert, 2009）。また最近の発表（Fircanis, 2014, Colamesta, 2016）でヘビースモーカーは AML の有意なリスク因子であることが示されたことを考慮すると，当該被験者の喫煙歴は，臨床上重大な意義があると判断された。当該被験者についての CIOMS を P011 試験の CSR に記載した [5.3.5.1: p011]。

#### 2.7.4.2.2.5.1.4　第 IIb 相及び第 III 相試験 - 心血管イベントの判定（ベース試験の期間の安全性併合解析）

第 IIb 相及び第 III 相試験のベース試験の安全性併合解析において，判定で確定した心血管イベントの有害事象を 1 件以上発現した被験者の曝露期間で調整した概要を表 2.7.4-27 に示した。判定で確定した複合心血管イベントの曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率は，チルドラキズマブ 100（0.40）及び 200 mg 群（0.86）で，プラセボ群（0.46）及びエタネルセプト群（0.65）と同程度であった。判定で確定した複合心血管イベントの有害事象を 1 件以上発現した被験者の曝露期間で調整した発現率は，ベース試験の全期間をとおして投与量（100 又は 200 mg）を変更せずに投与された被験者であるチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 継続投与群でそれぞれ 0.41，0.00 であった。

判定で確定した心血管イベント有害事象（判定で確定した MACE，拡大 MACE，及び血栓性，塞栓性，又は虚血性心血管イベント）の曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率は全投与群で同程度であった。

判定で確定した拡大 MACE を発現した被験者を個々の試験の CSR に記載した [5.3.5.1: p003: 12.2.3.1，5.3.5.1: p010: 14.3.4.3.1，5.3.5.1: p011: 14.3.2.3.1]。判定で確定した心血管イベントを発現した全被験者の CIOMS を 5.3.5.1: p003，5.3.5.1: p010，及び 5.3.5.1: p011 に記載した。

**表 2.7.4-27　判定で確定した複合心血管イベント発現被験者 - 曝露期間で調整済み（20 週間の追跡調査に基づく）**
**第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| | Placebo | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50 mg | | Continuous exposure MK-3222 100 mg | | Continuous exposure MK-3222 200 mg | | Continuous exposure MK-322 100 / 200 mg[d] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) | n | (m†) |
| Subjects in population[†] | 588 | | 1083 | | 1041 | | 1911 | | 313 | | 381 | | 363 | | 933 | |
| with one or more confirmed composite adjudicated CV events‡ | 1 | (0.46) | 4 | (0.40) | 8 | (0.86) | 12 | (0.62) | 1 | (0.65) | 2 | (0.41) | 0 | (0.00) | 2 | (0.17) |
| with no confirmed composite adjucated CV events | 587 | (268.21) | 1079 | (108.08) | 1033 | (111.21) | 1899 | (98.54) | 312 | (203.36) | 379 | (77.00) | 363 | (76.25) | 931 | (77.23) |
| Confirmed CV Events‡ | 1 | (0.46) | 4 | (0.40) | 8 | (0.86) | 12 | (0.62) | 1 | (0.65) | 2 | (0.41) | 0 | (0.00) | 2 | (0.17) |
| MACE[b] | 1 | (0.46) | 4 | (0.40) | 3 | (0.32) | 7 | (0.36) | 0 | (0.00) | 2 | (0.41) | 0 | (0.00) | 2 | (0.17) |
| Extended MACE[c] | 1 | (0.46) | 4 | (0.40) | 6 | (0.65) | 10 | (0.52) | 1 | (0.65) | 2 | (0.41) | 0 | (0.00) | 2 | (0.17) |
| Fatal or non-fatal thrombotic embolic or ischemic CV events* | 1 | (0.46) | 4 | (0.40) | 8 | (0.86) | 12 | (0.62) | 1 | (0.65) | 2 | (0.41) | 0 | (0.00) | 2 | (0.17) |

[†]Subjects who took at least one dose of study medication based on the treatment actually received.

‡ Includes confirmed MACE, Extended MACE, and fatal or non-fatal thrombotic/embolic/ischemic CV events. Subjects are counted only once in the overall category. A subject may appear in different categories.

[b]Includes non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, and CV deaths that are confirmed as 'cardiovascular' or 'sudden'.

[c]Includes non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, unstable angina, coronary revascularization, resuscitated cardiac arrest and CV deaths that are confirmed as 'cardiovascular' or 'sudden'.

*Includes fatal and non-fatal events - Acute Myocardial infarction, Ischemic stroke, Unstable angina, Coronary revascularization, Transient ischemic attack, Pulmonary embolism, Peripheral arterial Thrombosis/Thromboembolism, Venous thrombosis, Resuscitated Cardiac Arrest, CV deaths that are confirmed as 'cardiovascular' or 'sudden'.

CV = Cardiovascular; MACE = Major Adverse Cardiovascular Events.

[d] Includes subjects who stayed on one of the 100 mg or 200 mg through out the whole Base period.

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 104]

#### 2.7.4.2.2.5.1.5　第 IIb 相及び第 III 相試験 - Tier 2 有害事象の概要（プラセボ対照安全併合解析）

プラセボ対照安全性併合解析において，1 件以上の Tier 2 有害事象を発現した被験者の概要を表 2.7.4-28 に示した。当該併合解析では，特に注目すべき Tier 2 有害事象を Tier 1 以外の有害事象で発現割合のカットオフ値が 1%に適合する有害事象とした。有害事象のすべての集約尺度を Tier 2 として処理した（1 件以上の有害事象を発現した被験者，治験薬との因果関係を否定できない有害事象，重篤な有害事象，治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象，死亡，治験中止に至った有害事象，治験中止に至った重篤な有害事象，治験中止に至った治験薬との因果関係を否定できない有害事象，治験中止に至った治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象）。さらに判定で確定した MACE 及び判定で確定した血栓性／塞栓性／虚血性心血管イベントを Tier 2 有害事象とした。

Tier 2 有害事象発現割合について，チルドラキズマブ 100（48.2%）及び 200 mg 群（47.9%）は，プラセボ群（53.8%）及びエタネルセプト群（54.0%）と同程度であった。重篤な有害事象，治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象，死亡，治験中止に至った有害事象，治験中止に至った重篤な有害事象，治験中止に至った治験薬との因果関係を否定できない有害事象，治験中止に至った治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象，判定で確定した MACE，及び判定で確定した血栓性／塞栓性／虚血性心血管イベントについて，投与群間で重大な差は認められなかった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合はエタネルセプト群（29.4%）であり，チルドラキズマブ 100 mg 群（14.8%），200 mg 群（14.0%），及びプラセボ群（13.2%）に比べて高かった。

**表 2.7.4-28　Tier 2 有害事象発現被験者の解析**
**第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)† |
|---|---|---|---|
| **Subjects in population** | | | |
| Placebo | 355 | | |
| MK-3222 100 mg | 705 | | |
| MK-3222 200 mg | 708 | | |
| MK-3222 100 / 200 mg | 1,413 | | |
| Etanercept 50mg | 313 | | |
| **with one or more Any Adverse Events** | | | |
| Placebo | 191 | (53.8) | |
| MK-3222 100 mg | 340 | (48.2) | -5.6 (-11.9, 0.8) |
| MK-3222 200 mg | 339 | (47.9) | -5.9 (-12.2, 0.5) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 679 | (48.1) | -5.7 (-11.5, 0.1) |
| Etanercept 50mg | 169 | (54.0) | |
| **With Any Serious Adverse Events** | | | |
| Placebo | 6 | (1.7) | |
| MK-3222 100 mg | 10 | (1.4) | -0.3 (-2.3, 1.2) |
| MK-3222 200 mg | 16 | (2.3) | 0.6 (-1.5, 2.3) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 26 | (1.8) | 0.1 (-1.9, 1.4) |
| Etanercept 50 mg | 7 | (2.2) | |

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†] |
|---|---|---|---|
| **With Any Drug-Related Adverse Events** | | | |
| Placebo | 47 | (13.2) | |
| MK-3222 100 mg | 104 | (14.8) | 1.5 (-3.1, 5.7) |
| MK-3222 200 mg | 99 | (14.0) | 0.7 (-3.8, 4.9) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 203 | (14.4) | 1.1 (-3.2, 4.8) |
| Etanercept 50mg | 92 | (29.4) | |
| **With Any Serious and Drug-Related Adverse Events** | | | |
| Placebo | 0 | (0.0) | |
| MK-3222 100 mg | 0 | (0.0) | 0.0 (-1.1, 0.5) |
| MK-3222 200 mg | 3 | (0.4) | 0.4 (-0.6, 1.2) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 3 | (0.2) | 0.2 (-0.9, 0.6) |
| Etanercept 50mg | 2 | (0.6) | |
| **Who Died** | | | |
| Placebo | 0 | (0.0) | |
| MK-3222 100 mg | 2 | (0.3) | 0.3 (-0.8, 1.0) |
| MK-3222 200 mg | 0 | (0.0) | 0.0 (-1.1, 0.5) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 2 | (0.1) | 0.1 (-0.9, 0.5) |
| Etanercept 50 mg | 0 | (0.0) | |
| **Discontinued[a] Due to Adverse Events** | | | |
| Placebo | 4 | (1.1) | |
| MK-3222 100 mg | 4 | (0.6) | -0.6 (-2.3, 0.5) |
| MK-3222 200 mg | 9 | (1.3) | 0.1 (-1.7, 1.5) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 13 | (0.9) | -0.2 (-2.0, 0.7) |
| Etanercept 50 mg | 6 | (1.9) | |
| **Discontinued Due to Serious Adverse Events** | | | |
| Placebo | 0 | (0.0) | |
| MK-3222 100 mg | 2 | (0.3) | 0.3 (-0.8, 1.0) |
| MK-3222 200 mg | 5 | (0.7) | 0.7 (-0.4, 1.6) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 7 | (0.5) | 0.5 (-0.6, 1.0) |
| Etanercept 50 mg | 2 | (0.6) | |
| **Discontinued Due to Drug-Related Adverse Events** | | | |
| Placebo | 2 | (0.6) | |
| MK-3222 100 mg | 1 | (0.1) | -0.4 (-1.9, 0.3) |
| MK-3222 200 mg | 3 | (0.4) | -0.1 (-1.6, 0.8) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 4 | (0.3) | -0.3 (-1.8, 0.3) |
| Etanercept 50mg | 4 | (1.3) | |
| **Discontinued Due to Serious and Drug-Related Adverse Events** | | | |
| Placebo | 0 | (0.0) | |
| MK-3222 100 mg | 0 | (0.0) | 0.0 (-1.1, 0.5) |
| MK-3222 200 mg | 1 | (0.1) | 0.1 (-0.9, 0.8) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 1 | (0.1) | 0.1 (-1.0, 0.4) |
| Etanercept 50 mg | 1 | (0.3) | |
| **With Confirmed MACE** | | | |
| Placebo | 0 | (0.0) | |
| MK-3222 100 mg | 1 | (0.1) | 0.1 (-0.9, 0.8) |
| MK-3222 200 mg | 0 | (0.0) | 0.0 (-1.1, 0.5) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 1 | (0.1) | 0.1 (-1.0, 0.4) |

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo<br>Estimate<br>(95% CI)[†] |
|---|---|---|---|
| Etanercept 50 mg | 0 | (0.0) | |
| **With Confirmed Thrombotic/Embolic/Ischemic Cardiovascular Events** | | | |
| Placebo | 0 | (0.0) | |
| MK-3222 100 mg | 1 | (0.1) | 0.1 (-0.9, 0.8) |
| MK-3222 200 mg | 1 | (0.1) | 0.1 (-0.9, 0.8) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 2 | (0.1) | 0.1 (-0.9, 0.5) |
| Etanercept 50 mg | 1 | (0.3) | |
| **With Commonly Occurring[b] Adverse Events or System Organ Classes** | | | |
| Placebo | 191 | (53.8) | |
| MK-3222 100 mg | 340 | (48.2) | -5.6 (-11.9, 0.8) |
| MK-3222 200 mg | 339 | (47.9) | -5.9 (-12.2, 0.5) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 679 | (48.1) | -5.7 (-11.5, 0.1) |
| Etanercept 50 mg | 169 | (54.0) | |

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.
Every subject is counted a single time for each applicable row.
[a] Study medication withdrawn.
[b] Defined as incidence ≥1% of subjects in one or more of the treatment groups.
[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 95]

### 2.7.4.2.2.5.1.6 第 IIb 相及び第 III 相試験 - Tier 2 有害事象の概要（ベース試験の安全性併合解析）

ベース試験安全性併合解析において，1 件以上の Tier 2 有害事象を発現した被験者の概要を曝露期間で調整して表 2.7.4-29 に示した。全般的に Tier 2 有害事象の 100 人年当たりの有害事象発現率は，チルドラキズマブ 100（77.03）及び 200 mg 群（79.34）であり，プラセボ群（153.52）及びエタネルセプト群（148.61）と比べて低かった。同様の傾向が，治験薬との因果関係を否定できない有害事象の 100 人年当たりの発現率にも認められた（チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，プラセボ群，エタネルセプト群でそれぞれ 23.34，25.19，37.92 及び 73.00）。重篤な有害事象の発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群（5.81），200 mg 群（7.21）及びプラセボ群（6.40）で同程度であり，エタネルセプト群（13.04）で高かった。全投与群における死亡例の 100 人年当たりの発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，プラセボ群，及びエタネルセプト群でそれぞれ 0.50，0.22，0.00 及び 0.00 であった。治験中止に至った有害事象の発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群（2.20），200 mg 群（2.15）及びプラセボ群（2.28）で低く，同程度であったが，エタネルセプト群（5.87）で高かった。判定で確定した MACE イベントの 100 人年当たりの発現率は，全投与群で 0.46 以下であった。Tier 2 有害事象の 100 人年当たりの発現率は，チルドラキズマブ群 100 及び 200 mg 継続投与，即ちベース試験の全期間をとおして 100 mg（60.54）又は 200 mg 群（62.39）を変更せずに継続して投与された被験者において低かった。

**表 2.7.4-29　Tier 2 有害事象発現被験者の概要 - 曝露期間で調整済み（20 週間の追跡調査に基づく）_第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| | n | (m[a]) |
|---|---|---|
| **Subjects in Population** | | |
| Placebo | 588 | |
| MK-3222 100 mg | 1083 | |
| MK-3222 200 mg | 1041 | |
| MK-3222 100 / 200 mg | 1911 | |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 381 | |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 363 | |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[c] | 933 | |
| Etanercept 50 mg | 313 | |
| **With Any Adverse Events** | | |
| Placebo | 336 | ( 153.52) |
| MK-3222 100 mg | 769 | ( 77.03) |
| MK-3222 200 mg | 737 | ( 79.34) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 1401 | ( 72.70) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 298 | ( 60.54) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 297 | ( 62.39) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[c] | 741 | ( 61.47) |
| Etanercept 50 mg | 228 | ( 148.61) |
| **With Any Serious Adverse Events** | | |
| Placebo | 14 | ( 6.40) |
| MK-3222 100 mg | 58 | ( 5.81) |
| MK-3222 200 mg | 67 | ( 7.21) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 124 | ( 6.43) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 24 | ( 4.88) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 26 | ( 5.46) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[c] | 57 | ( 4.73) |
| Etanercept 50 mg | 20 | ( 13.04) |
| **With Any Drug-Related Adverse Events** | | |
| Placebo | 83 | ( 37.92) |
| MK-3222 100 mg | 233 | ( 23.34) |
| MK-3222 200 mg | 234 | ( 25.19) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 451 | ( 23.40) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 110 | ( 22.35) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 106 | ( 22.27) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mgc | 274 | ( 22.73) |
| Etanercept 50 mg | 112 | ( 73.00) |
| **With Serious Drug-Related Adverse Events** | | |
| Placebo | 2 | ( 0.91) |
| MK-3222 100 mg | 3 | ( 0.30) |
| MK-3222 200 mg | 9 | ( 0.97) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 12 | ( 0.62) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 1 | ( 0.20) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 1 | ( 0.21) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[c] | 5 | ( 0.41) |
| Etanercept 50 mg | 5 | ( 3.26) |
| **Who Died** | | |
| Placebo | 0 | ( 0.00) |
| MK-3222 100 mg | 5 | ( 0.50) |
| MK-3222 200 mg | 2 | ( 0.22) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 7 | ( 0.36) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 1 | ( 0.20) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 0 | ( 0.00) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[c] | 1 | ( 0.08) |

| | n | (m[a]) |
|---|---|---|
| Etanercept 50 mg | 0 | ( 0.00) |
| **Discontinued[b] Due to Adverse Events** | | |
| Placebo | 5 | ( 2.28) |
| MK-3222 100 mg | 22 | ( 2.20) |
| MK-3222 200 mg | 20 | ( 2.15) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 42 | ( 2.18) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 2 | ( 0.41) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 1 | ( 0.21) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[c] | 3 | ( 0.25) |
| Etanercept 50 mg | 9 | ( 5.87) |
| **Discontinued[b] Due to Serious Adverse Events** | | |
| Placebo | 1 | ( 0.46) |
| MK-3222 100 mg | 11 | ( 1.10) |
| MK-3222 200 mg | 11 | ( 1.18) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 22 | ( 1.14) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 1 | ( 0.20) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 0 | ( 0.00) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[c] | 1 | ( 0.08) |
| Etanercept 50 mg | 5 | ( 3.26) |
| **Discontinued[b] Due to Drug-Related Adverse Events** | | |
| Placebo | 2 | ( 0.91) |
| MK-3222 100 mg | 8 | ( 0.80) |
| MK-3222 200 mg | 8 | ( 0.86) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 16 | ( 0.83) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 1 | ( 0.20) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 0 | ( 0.00) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[c] | 1 | ( 0.08) |
| Etanercept 50 mg | 4 | ( 2.61) |
| **Discontinued[b] Due to Serious and Drug-Related Adverse Events** | | |
| Placebo | 0 | ( 0.00) |
| MK-3222 100 mg | 1 | ( 0.10) |
| MK-3222 200 mg | 5 | ( 0.54) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 6 | ( 0.31) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 0 | ( 0.00) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 0 | ( 0.00) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[c] | 0 | ( 0.00) |
| Etanercept 50 mg | 1 | ( 0.65) |
| **With Confirmed Thrombotic/Embolic/Ischemic Cardiovascular Events** | | |
| Placebo | 1 | ( 0.46) |
| MK-3222 100 mg | 4 | ( 0.40) |
| MK-3222 200 mg | 8 | ( 0.86) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 12 | ( 0.62) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 2 | ( 0.41) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 0 | ( 0.00) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[c] | 2 | ( 0.17) |
| Etanercept 50 mg | 1 | ( 0.65) |
| **With Confirmed MACE** | | |
| Placebo | 1 | ( 0.46) |
| MK-3222 100 mg | 4 | ( 0.40) |
| MK-3222 200 mg | 3 | ( 0.32) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 7 | ( 0.36) |

| | n | (m[a]) |
|---|---|---|
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 2 | ( 0.41) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 0 | ( 0.00) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[c] | 2 | ( 0.17) |
| Etanercept 50 mg | 0 | ( 0.00) |
| **With Commonly Occurring[d] Adverse Events or System Organ Classes** | | |
| Placebo | 301 | ( 137.53) |
| MK-3222 100 mg | 687 | ( 68.82) |
| MK-3222 200 mg | 657 | ( 70.73) |
| MK-3222 100 / 200 mg | 1259 | ( 65.33) |
| Continuous exposure MK-3222 100 mg | 278 | ( 56.48) |
| Continuous exposure MK-3222 200 mg | 273 | ( 57.35) |
| Continuous exposure MK-3222 100 / 200 mg[c] | 688 | ( 57.07) |
| Etanercept 50 mg | 204 | ( 132.97) |

[a] m is the number of subjects with event per 100-subject-year.
[b] Study medication withdrawn.
[c] Includes subjects who stayed on one of the 100 mg or 200 mg through out the whole Base period.
[d] Defined as incidence >=1% of subjects in one or more of the treatment groups.
MACE = Major Cardiovascular Adverse Event
[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 98]

#### 2.7.4.2.2.5.2　臨床的に注目すべき有害事象（ECI）

ECI を以下のように定義した：

1. 臨床症状又は臨床検査値異常を伴わない治験薬の過量投与で，「有害事象を伴わない偶発的又は企図的過量投与」の用語を用いて，非重篤な ECI として報告された。
2. 治験実施計画書に規定した臨床検査又は予定外の臨床検査で測定したときの AST 又は ALT 値が基準値上限（ULN）の 3 倍以上増加，総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上増加，及び ALP 値が ULN の 2 倍未満である場合に非重篤な ECI として報告された。
3. 抗生物質の静脈内投与を要するが，重篤な有害事象の定義に適合しない感染症を厳重に監視すべき有害事象に指定した。
4. 救急外来の受診を要するが，重篤な有害事象の定義に適合しない高血圧

ベース試験の安全性併合解析（第 IIb 相及び第 III 相試験のベース試験，即ち P05495 及び P011 試験では 52 週間，P010 試験では 64 週間のデータを含む）における以上の有害事象の発現率について，以下の項に記載した。

##### 2.7.4.2.2.5.2.1　第 IIb 相及び第 III 相試験 - 肝機能検査値上昇（ベース試験の安全性併合解析）

被験者 2 例（P010 試験の被験者[redacted] 及び P011 試験の被験者[redacted]）が ECI の臨床検査基準（AST 又は ALT が ≥ 3 × ULN，総ビリルビンが ≥ 2 × ULN，かつ ALP が < 2 × ULN）に該当した [表 2.7.4-30]。チルドラキズマブ 200 mg の被験者[redacted] では，肝機能検査値上昇が認められ，治験責任（分担）医師により薬物性肝障害（DILI）の基準には該当せず，エタノール慢性曝露に起因し，治験薬との因果関係なしと判断された。エタネルセプトの 1 例（被験者[redacted]）では，ECI の臨床検査基準に該当する総ビリルビンの増加を伴った肝酵素の上昇が認められた。肝酵素の上昇は生涯に渡って継続する事象であって，寛解は期待できないと報告された。別の被験者（P010 試験の被験者[redacted]）で非重篤な「薬物性肝障害」が発現したが，総ビリルビン値の上昇が認められなかったことから，ECI の肝機能検査値上昇の基準に該当しなかった。治験責任（分担）医師の判断で当該事象はイソニアジド曝露に起因し，治験薬投与との因果関係なしと判定された [2.7.4.2.4 項]。

ECI の臨床検査値基準に該当した被験者 2 例（被験者[redacted] 及び [redacted]）の叙述を以下に示した。

心房細動，足関節痛，及び酒さの既往歴があり，社交上の飲酒癖を有する 4[redacted] 歳白人男性被験者[redacted] は，Day 279 に肝機能検査値上昇を発現した。当該被験者は，Part 1 の Day 1 にチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされ，Part 2 及び 3 においても 200 mg 用量での投与を継続した。併用薬は，ジルチアゼム，塩化カリウム，スピロノラクトン，吉草酸ヒドロコルチゾン，フロセミド，プレドニゾン，ドキシサイクリン，ムピロシン，乳酸アンモニウム，クロベタゾールプロピオン酸エステル，ワセリンミネラルオイル，ケトコナゾール及びカルシトリオールであった。Day 1 の臨床検査値は以下のとおりであった：AST 37 IU/L（基準値 = 10～43 IU/L），ALT 39 IU/L（基準値 = 10～40 IU/L），総ビリルビン 1.29 mg/dL（基準値 = 0.1 ～1.1 mg/dL），ALP 166 IU/L（基準値 = 43～115 IU/L） 及び GGT 376 IU/L（基準値 = 10～49 IU/L）。Day 251 には，週末に飲酒をしたために，肝酵素の増加が認められた。Day 251 の臨床検査結果は以下のとおりであった：AST 111 IU/L，ALT 89 IU/L，総ビリルビン 4.04 mg/dL，ALP 140 IU/L 及び GGT 1008 IU/L。Day 279 に測定した肝酵素値は依然として上昇しており，AST 143 IU/L，ALT 144 IU/L，総ビリルビン 1.77 mg/dL，ALP 127 IU/L，及び GGT 1005 IU/L であった。同日に，肝機能検査値上昇が有害事象として報告された。Day 305 の臨床検査結果が ECI の基準に適合した。その時点の測定値は，AST 122 IU/L，ALT 103 IU/L，総ビリルビン 2.9 mg/dL，ALP 143 IU/L（GGT 測定値に関する報告なし）であった。同日に測定した生化学検査（comprehensive metabolic panel）及び全血算は基準値範囲内であった。Day 307 に，肝機能検査値上昇は更に増悪し，検査結果は AST 153 IU/L，ALT 119 IU/L，総ビリルビン 3.1 mg/dL，ALP 167 IU/L 及び GGT 969 IU/L であった。肝機能検査値上昇に対する治療薬の投与や治療処置は行われなかった。Day 309 に治験責任（分担）医師から，適度な飲酒の重要性についての食事指導が行われた。Day 322 の臨床試験結果は，AST 175 IU/L，ALT 150 IU/L，総ビリルビン 1.6 mg/dL 及び ALP 159 IU/L（GGT 測定値の報告なし）であった。同日に測定した生化学検査値（comprehensive metabolic panel）は基準値範囲内と報告された。Day 329 の被験者からの報告によると，1 週間に約 10～14 杯飲酒したとのことであったが，治験責任（分担）医師の意見では，1 週間に 20～28 杯飲酒した可能性が高いとのことであった。治験責任（分担）医師によると，肝機能検査値上昇の原因は，当該被験者の社交上の飲酒癖，高血圧の併発（発現日：Day 306） 及びうっ血性心不全（発現日：Day 329）であり，DILI 事象ではないと判断された。被験者との電話連絡では，その他に肝機能障害の徴候及び症状についての愁訴はなかった。被験者は，臨床検査のために来院することに当初は同意したが，最終的には拒否した。Day 368 にドプラ法を用いない腹部超音波検査を実施した結果，胆嚢に極めて小さな結石が存在する可能性が示されたが，急性胆嚢炎を示唆する所見は認められなかった。被験者は，治験終了時の手順のために来院することを拒否した。被験者の最後の来院時（Day 368）に，治験責任（分担）医師は，それ以上の症状を確認することはできなかった。当該事象が現在も継続中であることを示す証拠は得られていない。当該事象は，DILI 事象ではないと判定されたとの報告があった。治験責任（分担）医師によると，転帰に変更はなく，当該被験者の試験終了日には，当該事象は寛解したと判断された。肝機能検査値上昇の重症度は中等度で，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係なしと判定された。Day 406 に肝機能検査値上昇は回復したと判断された。事象発現後の治験薬に対する措置は取られず，治験薬の最終投与日は Day 307 であった。被験者は追跡不能となったため，Day 406 に医師の判断で試験中止に至った。

偏頭痛，喫煙癖（11 箱年）及び子宮摘出術の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人女性被験者[redacted]（P011 試験）において，ALT 及び AST 上昇の治験薬との因果関係を否定できない高度な有害事象が発現した。Day 1 に被験者はエタネルセプト群に無作為に割り付けられ，Part 2 でも同一の投与を継続した。併用薬は，アセトアミノフェン／リン酸コデイン配合剤，アモキシシリン／クラブラン酸カリウム配合剤，クラリスロマイシン及びシプロフロキサシンであった。Day 162（Visit 8） の臨床検査結果は，基準値範囲内であった。

Day 197 に被験者より軽度の飲酒癖を止めたとの報告があった。Day 197 の臨床検査結果は，ALT 340 IU/L（基準値 = 10～33 IU/L），AST 207 IU/L（基準値 = 10～36 IU/L），ALP 56 IU/L（基準 = 30～115 IU/L），総ビリルビン 0.47 mg/dL（基準値 = 0.1～1.1 mg/dL）であった。同日の被験者からの報告では，飲酒も止めたとのことであった。エタネルセプト 50 mg の最終実薬投与日は Day 190，治験中止に至った日は Day 197 であった。Day 201 の臨床検査結果は ALT 398 IU/L 及び AST 246 IU/L，Day 222 の臨床検査結果は ALT 985 U/L 及び AST 651 U/L，Day 232 の臨床検査結果は ALT 1072 IU/L 及び AST 703 IU/L であった。Day 235 の腹部エコー検査結果は正常であったが，脂肪肝が認められた。Day 253 の臨床検査結果は，ALT 1023 IU/L，AST 689 IU/L，ALP 88 IU/L，総ビリルビン 0.7 mg/dL であった。Day 281 の臨床検査結果は，ALT 784 IU/L，AST 365 IU/L，血中 ALP 99 IU/L，総ビリルビン 1.40 mg/dL であった。Day 334 に DILI と判定された肝酵素上昇が認められたが，徴候又は症状は認められなかった。同日の臨床検査結果は，ALT 695 IU/L，AST 524 IU/L，ALP 94 IU/L，総ビリルビン 2.58 mg/dL，Day 352 の臨床検査結果では総ビリルビン 2.2 mg/dL であった。Day 359 に被験者は胃腸専門医を受診した。Day 395 の肝生検では，肝硬変の stage 分類で高度の炎症活動を伴う慢性肝炎が認められ，画像は自己免疫性肝炎と一致した。被験者には，肝酵素上昇の治療薬として Day 431～476 にプレドニゾンの投与，Day 431 にアザチオプリンの投与を開始した。Day 449 に総ビリルビン増加を伴った肝酵素上昇が認められ，同日の臨床検査結果は ALT 61.0 IU/L，免疫グロブリン（IG）G 12.8 g/L，IGA 3.13 g/L，IGM 0.96 g/L，ALT 115 IU/L，総ビリルビン 19 µmol/L，ALP 61 IU/L，GGT 72 IU/L，白血球数 13.9 × $10^9$/L，プロトロンビン時間国際標準比 1.03 及びプロトロンビン時間 13.6 秒であった。専門医からの要請どおり，血液検体のコントロールを設定した（詳細情報なし）。Day 478 に，肝酵素上昇は，生涯に渡って継続する事象であって，回復の見込み無しと報告された。

**表 2.7.4-30　事前に規定の基準に該当する肝機能検査値所見を有する被験者_第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| Study ID | Site Number | Subject ID | Treatment | Relative Day | Analysis Visit | Result | Criteria |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Test Name(s): Aminotransferase (ALT or AST) and Bilirubin and Alkaline Phosphatase** | | | | | | | |
| 3222-010 | 0108 | [redacted] | | -14 | Screening | ALTRATIO=0.8, ASTRATIO=0.8, BILIRATIO=1.1, ALPRATIO=1.1 | |
| 3222-010 | 0108 | [redacted] | MK-3222 200 mg | 1 | Week 0 | ALTRATIO=1.0, ASTRATIO=0.9, BILIRATIO=1.2, ALPRATIO=1.4 | |
| 3222-010 | 0108 | [redacted] | MK-3222 200 mg | 28 | Week 4 | ALTRATIO=0.6, ASTRATIO=0.7, BILIRATIO=1.6, ALPRATIO=1.5 | |
| 3222-010 | 0108 | [redacted] | MK-3222 200 mg | 85 | Week 12 | ALPRATIO=1.2 | |
| 3222-010 | 0108 | [redacted] | MK-3222 200 mg | 155 | Week 22 | ALTRATIO=1.2, ASTRATIO=1.2, BILIRATIO=1.1, ALPRATIO=1.2 | |
| 3222-010 | 0108 | [redacted] | MK-3222 200 mg | 197 | Week 28 | ALTRATIO=1.2, ASTRATIO=1.4, BILIRATIO=0.9, ALPRATIO=1.1 | |
| 3222-010 | 0108 | [redacted] | MK-3222 200 mg | 251 | Week 36 | ALTRATIO=2.2, ASTRATIO=2.6, BILIRATIO=3.7, ALPRATIO=1.2 | |
| 3222-010 | 0108 | [redacted] | MK-3222 200 mg | 307 | Week 44 | ALTRATIO=3.0, ASTRATIO=3.6, BILIRATIO=2.8, ALPRATIO=1.5 | AT >= 3 x ULN and BILI >= 2 x ULN and ALP < 2 x ULN |
| 3222-011 | 1171 | [redacted] | | -13 | Screening | ALTRATIO=0.6, ASTRATIO=0.5, BILIRATIO=0.3, ALPRATIO=0.6 | |
| 3222-011 | 1171 | [redacted] | Etanercept 50 mg | 1 | Week 0 | ALTRATIO=0.6, ASTRATIO=0.5, BILIRATIO=0.3, ALPRATIO=0.5 | |
| 3222-011 | 1171 | [redacted] | Etanercept 50 mg | 30 | Week 4 | ALTRATIO=0.5, ASTRATIO=0.4, BILIRATIO=0.3, ALPRATIO=0.5 | |
| 3222-011 | 1171 | [redacted] | Etanercept 50 mg | 86 | Week 12/16 | ALTRATIO=0.5, ASTRATIO=0.4, BILIRATIO=0.5 | |
| 3222-011 | 1171 | [redacted] | Etanercept 50 mg | 162 | Week 22 | ALTRATIO=2.3, | |

| Study ID | Site Number | Subject ID | Treatment | Relative Day | Analysis Visit | Result | Criteria |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3222-011 | 1171 | [redacted] | Etanercept 50 mg | 197 | Week 28 | ASTRATIO=1.1, BILIRATIO=0.5, ALPRATIO=0.5<br>ALTRATIO=10.3, ASTRATIO=5.8, BILIRATIO=0.4, ALPRATIO=0.5 | AT >= 3 x ULN and BILI >= 2 x ULN and ALP < 2 x ULN |
| 3222-011 | 1171 | [redacted] | Etanercept 50 mg | 334 | Follow-up | ALTRATIO=21.1, ASTRATIO=14.6, BILIRATIO=2.3, ALPRATIO=0.8 | |
| 3222-011 | 1171 | [redacted] | Etanercept 50 mg | 352 | Follow-up | BILIRATIO=2.0, ALPRATIO=0.8 | |

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 141]

#### 2.7.4.2.2.5.2.2　第 IIb 相及び第 III 相試験 - 過量投与（ベース試験の安全性併合解析）

ベース試験の安全性併合解析で過量投与が認められた被験者の一覧を付録 2.7.4-37 に示した。治験薬の過量投与の定義を，個々の治験実施計画書に記載されている用量以上で治験薬が投与され，個々の CSR [5.3.5.1: p003，5.3.5.1: p010，5.3.5.1: p011] に記載されている有害事象とした。被験者 27 例に偶発的過量投与の ECI 29 件が発現した。内訳はチルドラキズマブ 100 mg 群 5 例，200 mg 群 13 例，プラセボ群 4 例及びエタネルセプト群 5 例であった。偶発的過量投与のうち，重篤な有害事象又は治験薬との因果関係を否定できない有害事象はなかった。3 件の重症度が中等度であったことを除いて，当該事象はすべて軽度で（5 件の事象については重症度の報告なし），後遺症も無く回復した。

P011 試験では，以下に記載したとおり，被験者 3 例にチルドラキズマブ（2 例で 200 mg を超える用量が投与された）及びエタネルセプト（1 例で 50 mg を超える用量が投与された）が治験実施計画書に規定した用量を超えて投与された。いずれの時点でも一度に 200 mg を超える用量で単回投与された被験者はなかった。被験者 1 例（[redacted]）は 400 mg（200 mg を 2 週間の間隔をあけて 2 回注射）を投与された。400 mg が 1 度に投与されたわけではないが，当該試験で投与された最高用量であった。

P011 試験の Part 2 において，チルドラキズマブ 200 mg 群に再度無作為割付けされた被験者[redacted]は，チルドラキズマブの偶発的過量投与を受けた。被験者はチルドラキズマブ 200 mg の 2 回目の投与を，本来ならば初回投与 4 週間後に受けるべきであったにもかかわらず，2 週間後に受けた（200 mg の初回投与は Day 98，2 回目は Day 112 に投与された）。当該過量投与は非重篤と判定され，治験薬に対する措置は取られなかった。また臨床徴候又は症状は認められなかった。

被験者[redacted]は，P011 試験の Part 1 期間中にチルドラキズマブの偶発的過量投与を受けた。被験者はチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされたが，Day 31，35，及び 39 にチルドラキズマブ 100 mg を投与された（合計 300 mg）。Day 39 に投与された用量は，実施医療機関側で被験者が返却した注射キットを点検して確認した。当該情報は，被験者のカルテには記録されたが，被験者日誌（原資料）には更新／記載されなかった。また当該過量投与については治験依頼者に報告されなかった。被験者には当該過量投与による臨床症状は認められなかった。当該被験者の CIOMS を 5.3.5.3-18 に記載した。

P011 試験の被験者[redacted]は Part 1 の 4 週にプラセボキットの代わりにエタネルセプト 50 mg キットを受領し，その結果エタネルセプト 50 mg の注射を複数回受けた。

ベース試験で発現した偶発的過量投与について，個々の試験の CSR に記載した [5.3.5.1: p010: 12.1，5.3.5.1: p011: 12.1]。

#### 2.7.4.2.2.5.2.3　第 IIb 相及び第 III 相試験 - 抗生物質の静脈内投与を要した非重篤な感染症事象（ベース試験の安全性併合解析）

ベース試験の安全性併合解析において，抗生物質の静脈内投与を要した非重篤な感染症が発現した被験者の一覧を表 2.7.4-31 に示した。当該 ECI が発現した被験者は 2 例であり，1 例はプラセボ群で Day 66 に皮膚潰瘍，他の 1 例はエタネルセプト群で最終投与後 39 日目に蜂巣炎が発現した。いずれの有害事象も治験薬との因果関係なしと判定された。蜂巣炎は後遺症を伴ったが，皮膚潰瘍は回復した。

**表 2.7.4-31　抗生物質の静脈内投与を要した非重篤な感染症を発現した被験者の一覧表_**
**第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| Site Number | Subject ID | Onset Treatment | Rel Day of Onset | Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication | Adverse Event | Intensity | Serious | Related | Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trial Number = 3222-011** | | | | | | | | | | |
| 1163 | [redacted] | Etanercept 50 mg | 229 | 190 | Cellulitis | Severe | N | Not Related | Not Applicable | Recovered/Resolved With Sequelae |
| 4902 | [redacted] | Placebo | 66 | 365 | Skin ulcer | Moderate | N | Not Related | Dose Not Changed | Recovered/Resolved |

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Note: For the Phase 2 study (P05495), the adverse event field of "action/outcome" reported as "None" in the legacy data base was mapped to "Not Applicable" and "Additional Medication, Hospitalization, Disability, Death or Therapeutic Procedure" was mapped to a "blank" field. For the Phase 3 trials (P010 and P011), the "action/outcome" of "Not Applicable" was used for AEs where no study medication was administered or for AEs occurring before the first dose of study medication. The "action/outcome" of "None" applies to AEs occurring in the follow-up period, overdoses in absence of an AE, or where no change was made to study medication.

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 108]

#### 2.7.4.2.2.5.2.4　第 IIb 相及び第 III 相試験 - 救急外来の受診を要する高血圧（ベース試験の安全性併合解析）

ベース試験の安全性併合解析で認められた救急外来の受診を要する高血圧を発現した被験者の一覧を表 2.7.4-32 に示した。P010 試験の Part 3 においてプラセボ群の 1 例がベース試験の Day 250 に救急外来の受診を要する高血圧を発現した。当該有害事象は非重篤であり，治験薬との因果関係なしと判定された。

**表 2.7.4-32　救急外来の受診を要する高血圧を発現した被験者の一覧表_第 IIb 相及び第 III 相試験：ベース試験の安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| Site Number | Subject ID | Onset Treatment | Rel Day of Onset | Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication | Adverse Event | Intensity | Serious | Related | Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trial Number = 3222-010** | | | | | | | | | | |
| 0137 | [redacted] | Placebo | 250 | 449 | Hypertension | Moderate | N | Not Related | Dose Not Changed | Recovered/Resolved |

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Note: For the Phase 2 study (P05495), the adverse event field of "action/outcome" reported as "None" in the legacy data base was mapped to "Not Applicable" and "Additional Medication, Hospitalization, Disability, Death or Therapeutic Procedure" was mapped to a "blank" field. For the Phase 3 trials (P010 and P011), the "action/outcome" of "Not Applicable" was used for AEs where no study medication was administered or for AEs occurring before the first dose of study medication. The "action/outcome" of "None" applies to AEs occurring in the follow-up period, overdoses in absence of an AE, or where no change was made to study medication.

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 110]

#### 2.7.4.2.2.6　第 IIb 相及び第 III 相試験における免疫原性

免疫原性評価の詳細について総合安全性概要に記載した [5.3.5.3-17]。安全性評価の要約は以下に記載した。

免疫原性評価では，ADA 評価可能被験者集団をチルドラキズマブ投与後に少なくとも 1 回 ADA 測定用検体を採取した被験者と定義した。試験の Part 1 でプラセボ又はエタネルセプトの投与を受けた被験者は，プラセボ対照安全性併合解析では ADA 評価可能被験者集団には含めなかった。被験者の免疫原性評価方法の説明を 2.7.2.4.1.1 項に記載した。第 IIb 相及び第 III 相試験の Part 1 における ADA 発現割合の要約を 2.7.2.4.1.3 項に示した。

##### 2.7.4.2.2.6.1　第 IIb 相及び第 III 相試験のプラセボ対照安全性併合解析における，治験薬投与後の抗チルドラキズマブ抗体陽性例と陰性例＋未確定例（併合）での有害事象に対する ADA の影響についての比較

第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析において，治験薬投与後の ADA 陽性（TE-POS）例を陰性例＋未確定例（併合）と比較した。TE-POS のカテゴリーには，1 回以上の検査で中和抗体陽性（NAb-POS）が検出された被験者と NAb 陰性（NAb-NEG）の被験者が含まれる。

第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照安全併合解析（併合データ）において，チルドラキズマブ 100 mg 群の TE-POS 例と ADA 陰性＋未確定（併合）例を 1 件以上の有害事象発現割合（それぞれ 50.0%，48.7%），1 件以上の重篤な有害事象発現割合（それぞれ 3.3%，1.4%），及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現割合（それぞれ 10.0%，15.2%）について比較したところ，いずれも同程度であった [付録 2.7.4-48]。チルドラキズマブ 200 mg 群では，TE-POS 例は ADA 陰性＋未確定（併合）例に比べて，1 件以上の有害事象発現割合がわずかに高かったが（それぞれ 62.1%，48.3%），重篤な有害事象（それぞれ 0，2.2%）及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象（それぞれ 13.8%，14.1%）の発現割合は同程度であった。Part 1 における TE-POS 例数は少なく，チルドラキズマブ 100 mg 群で 30 例，200 mg 群で 29 例であった。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群の TE-POS 例のうち，有害事象が原因で治験を中止した被験者はなかった。

##### 2.7.4.2.2.6.2　第 IIb 相及び第 III 相試験のプラセボ対照安全性併合解析における免疫原性に関連する可能性のある有害事象に対する ADA の影響（第 IIb 相及び第 III 相試験における 1 回以上投薬された被験者）

第 IIb 相及び第 III 相試験のプラセボ対照期にチルドラキズマブ 100 又は 200 mg を投与したときの免疫原性に関連する可能性のある有害事象に対する ADA の影響を，ADA 発現有無別に付録 2.7.4-49 に示した。各投与群の ADA 陽性例数は少なかったが，免疫原性に関連する可能性のある有害事象に用量の増量に伴う傾向は認められなかった。治験薬との因果関係を否定できない過敏症が，治験薬投与後の ADA 陽性・NAb 陰性（TE-POS NAb-NEG）被験者 49 例中 1 例（2.0%），ADA 陰性被験者 977 例中 1 例（0.1%）で認められた。アナフィラキシーは，ADA 発現有無別被験者カテゴリーのいずれにおいてもみられなかった。Non-TE-POS NAb-NEG 又は TE-POS NAb-NEG の被験者［68 例中 5 例（7.4%）又は 49 例中 3 例（6.1%）］では，ISR 発現割合が ADA 陰性被験者「977 例中 31 例（3.2%）」と比較して数値的に高かったが，陽性被験者カテゴリーの ISR を発現した被験者数が少なかったことを考慮して（≤ 5 例），慎重に解釈すべきである。ADA 発現未確定例における ISR 発現割合は 284 例中 13 例（4.6%）で，ADA 発現陰性例における発現割合 977 例中 31 例（3.2%）と同程度であった。NAb-POS 被験者において免疫原性に関連する可能性のある有害事象は認められなかったものの，この部分集団の被験者数は少なかった（19 例）。全般的に，免疫原性に関連する可能性のある有害事象発現割合について，ADA 発現陽性例で陰性例と比較して高い傾向は示されず，また ADA 発現未確定例と ADA 発現陰性例に差異は認められなかった。

#### 2.7.4.2.2.6.3　第 IIb 相及び第 III 相試験のベース試験の安全性併合解析における免疫原性に関連する可能性のある有害事象に対する ADA の影響（第 IIb 相及び第 III 相試験における 1 回以上投薬された被験者）

第 IIb 相及び第 III 相試験で，チルドラキズマブ 100 又は 200 mg を 52～64 週間継続投与した被験者（ベース試験の安全性併合解析），及びチルドラキズマブの投与量を 100 から 200 mg へ，又はその反対に切り替えた被験者における免疫原性に関連する有害事象に対する ADA の影響を探索し，その結果を要約した [付録 2.7.4-50]。各投与群における ADA 陽性例数は少なかったものの，免疫原性に関連する可能性のある有害事象に用量増量に伴った傾向は認められなかった。治験薬との因果関係を否定できない過敏症が，TE-POS NAb-NEG 被験者 50 例中 1 例（2.0%），ADA 陰性被験者 812 例中 2 例（0.2%），ADA 発現未確定被験者 41 例中 1 例（2.4%）で認められた。アナフィラキシーは ADA 発現有無別被験者カテゴリーのいずれにおいてもみられなかった。Non-TE-POS NAb-NEG 又は TE-POS NAb-POS の被験者［47 例中 3 例（6.4%）又は 31 例中 2 例（6.5%）］では，ISR 発現割合が ADA 陰性被験者［812 例中 49 例（6.0%）］又は ADA 未確定被験者［41 例中 2 例（4.9%）］と同程度であった。TE-POS NAb-NEG では，被験者 50 例中 5 例（10.0%）で ISR が発現した。当該カテゴリーでは，ISR 発現割合が ADA 陰性被験者より数値的に高かったが，ISR 発現例数が少なかったことを考慮して（5 例），慎重に解釈すべきである。TE-POS NAb-POS 被験者における ISR 発現割合（6.5%）は，ADA 陰性被験者（6.0%）と同程度であったが，Non-TE-POS NAb-POS 被験者では ISR は認められず，NAb-POS は ISR 発現割合を増大させなかった。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，TE-POS 例と陰性／未確定例で同程度であった [2.7.4.2.2.6 項]。更に免疫原性と関連する可能性のある有害事象の発現割合の傾向について，ADA 陽性と ADA 陰性被験者カテゴリーに差異は認められなかった [2.7.4.2.2.6.2 項，2.7.4.2.2.6.3 項]。

### 2.7.4.2.2.7　安全性評価のための曝露量-反応解析

体重に関連する予期しない安全性シグナルがないことを示すために，体重で層別した部分集団（体重 ≤ 90 kg と > 90 kg）を対象に安全性評価のための E-R 解析を実施して安全プロファイルを評価した。有害事象［感染症／寄生虫症，重篤な感染症／寄生虫症，上気道感染（URTI）及び鼻咽頭炎，基底細胞／扁平上皮癌，悪性黒色腫，心筋梗塞／虚血，心不全，並びに薬物過敏症］の 発現割合を集計して安全性を評価した。P010 及び P011 試験の Part 1 においてプラセボ，チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群を比較した結果，安全性について特に差異は認められなかった。同様に Part 1 と 2 を併合して 100 mg 群と 200 mg 群を比較したところ，最も多くみられた「感染症および寄生虫症」SOC について差は認められなかった（100 mg 群及び 200 mg 群で体重 ≤ 90 kg ではそれぞれ 35.8 及び 36.3%，> 90 kg ではそれぞれ 31.8 及び 36.0%）。体重の軽い被験者と重い被験者の比較を更に設定しなおして比較した結果（> 90 kg と > 120 kg），用量群間で異なる安全性シグナルは認められず，また併合データと比較しても異なる安全性シグナルは認められなかった。したがって体重の軽い被験者（≤ 90 kg）に対してチルドラキズマブ 200 mg 皮下投与レジメンを用いても，安全リスクは増大しなかった [2.7.2.3.5.3 項]。

### 2.7.4.2.3 有害事象の解析 - 第 III 相延長試験

2.7.4.2.3.1.1.1 項では第 III 相試験で延長試験に発現した有害事象を投与群別（100 mg 群，200 mg 群，及びそれらの合計）に要約した。2.7.4.2.3.1.2.1 項では発現割合 ≥ 2%の特に注目すべき有害事象を示した。治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 2.7.4.2.3.1.3.1 項，死亡は 2.7.4.2.3.2.1 項，その他の重篤な有害事象は 2.7.4.2.3.3.1 項，治験中止に至った有害事象等，他の重要な有害事象は 2.7.4.2.3.4.1 項で示した。また Tier 1 有害事象（心血管イベントの判定を含む）及び Tier 2 有害事象等の器官別又は症候群別の解析について 2.7.4.2.3.5.1 項に記載した。肝機能検査値上昇，過量投与，抗生物質の静脈内投与を要する非重篤な感染症，及び救急外来受診を要する高血圧等の ECI について 2.7.4.2.3.5.2 項に記載した。

本項に記載した第 III 相試験を併合した有害事象データは，第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析で得られたデータである。2.7.4.1.1.3.2 項に記載したとおり，当該安全性併合解析により，チルドラキズマブの長期安全性及び忍容性が示された。安全性併合解析には，米国承認申請のデータカットオフ日である 2016 年 4 月 15 日までの第 III 相延長試験データが含まれており，全試験のチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群のデータが併合されている。また、Safety Update Report（SUR）のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの累積安全性データも提示する。さらに P010 試験から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの有害事象、重篤な有害事象、及び有害事象による中止例の累積データを追加した。

米国承認申請及び SUR 両方の結果を示す表にある有害事象データ及び SUR の追加安全性データには，1,236 例分（チルドラキズマブ 100 mg 群 620 例、チルドラキズマブ 200 mg 群 616 例）が含まれており，米国承認申請時のデータには 1,237 例分（各群 621 例，616 例）が含まれている。この違いについては，治験期間延長のための HIPAA 遵守同意書に署名しなかったため，チルドラキズマブ 100 mg 群の 1 例が除外されたからである。

延長試験で試験から脱落し，20 週間の追跡調査期に参加した被験者においては追跡調査期中に発現した有害事象は解析対象とし，最終投与に起因すると判断した。盲検下治療の最終投与後及び延長試験の初回投与前に発現した有害事象はすべて解析対象に含めた。

治験依頼者は医薬品開発業務受託機関（CRO）より提示された延長試験のデータのレビュー，及びその後の 2.7.4 項で P010 及び P011 試験の表の作成時に，有害事象のコーディングに幾つかの不一致を明らかにした。特に，報告された同一の用語が異なる基本語でコーディングされていたり，報告された用語が誤った SOC に分類されていた。不一致が認められた有害事象はすべて非重篤で，重症度は軽度／中等度であった。このような誤りは，P010 及び P011 延長試験の被験者 13 例（全被験者数 1,237 例）において 7 個の基本語で認められた。

これらの不一致が発見された時点では既に米国承認申請のためのデータロックが完了していたことから，これらの不一致を 2.7.4 項の米国承認申請データ表では修正できなかった。しかし，延長試験は現在も実施中であり，これらの試験のデータベースはロックされていないので，このようなコーディングの不一致は SUR のための中間データロック前に更新して修正された。発見されたコーディングの不一致のために，本承認申請で要約したチルドラキズマブの全般的な安全性の結論に変更が生じることはなかった。誤ってコーディングされた被験者及び有害事象の詳細を付録 2.7.4-51 に示した。

米国承認申請のために延長試験の中間データロックを行う上でデータレビュー及びデータクリーニングが必要であり，そのために延長試験のデータカットオフ日（2016 年 4 月 15 日），並びにデータカットオフ日までの全来院日のデータ抽出日及びデータロック日を設定した。P010 及び P011 試験の延長試験データにデータを転送後，さらに 7 件の有害事象がコーディングされていないこと（基本語がない）が確認され（重篤な有害事象 1 件及び非重篤な有害事象 6 件），また 4 件の併用薬関連の用語がコーディングされていないこと（基本語がない）が明らかとなった。P010 及び P011 試験の延長試験は継続中であり，データベースはロックされていない状態のため，延長試験のデータカットオフ日を越えてデータ入力が現在も継続して実施されている。このような場合，データカットオフ日以降であるがデータ抽出日以前に検出されたデータは，追加して入力することとした。そ

の結果，特定のデータベーステーブル（該当する場合）に，コーディングなしを意味する「空値（null）」の行を設定する予定である。2016 年 4 月 15 日までの有害事象及び併用薬について全データを，本承認申請のためにコーディングした。コーディングされなかった有害事象 7 件については，1 件の重篤な有害事象（高度と報告）を除いて全件が重症度は軽度ないし中等度であり，本承認申請で要約された全般的な安全性の結論には重大な影響を与えないと判断した。コーディングされなかった有害事象及び併用薬の詳細を，付録 2.7.4-52, 53 に示した。さらに、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ日の SUR のために延長試験データの転送を行った後、CRO は米国承認申請において P010 及び P011 試験の 1,862 例中 17 例のデータに影響するコーディングの不一致があったことを明らかにした。これらは、BLA に要約されたチルドラキズマブの安全性の結論に影響を及ぼさない。また，第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析結果への影響はない [5.3.5.3-8: Appendix 2.7.4: 2]。

#### 2.7.4.2.3.1　比較的よくみられる有害事象

##### 2.7.4.2.3.1.1　有害事象の概要

###### 2.7.4.2.3.1.1.1　第 III 相試験（延長試験の安全性併合解析）

米国承認申請時に提出した第 III 相延長試験の安全性併合解析において，1 件以上の有害事象発現例数及び割合を，チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群別に，またこれら 2 群を併合して表 2.7.4-33 に示した。全般的な有害事象，治験薬との因果関係を否定できない有害事象［治験責任（分担）医師による判断］，及び重篤な有害事象の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群と 200 mg 群で同程度であった。チルドラキズマブ 100 mg 群 13 例及び 200 mg 群 3 例の計 16 例（1.3%）が，有害事象のために治験薬投与を中止した。治験薬投与中止に至った有害事象は，チルドラキズマブ 100 mg 群では甲状腺機能亢進症，甲状腺中毒クリーゼ，嚥下障害，ブドウ球菌感染，関節炎（2 例），乾癬性関節症（2 例），乳癌，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，平滑筋肉腫，直腸腺癌，脳血管発作，湿疹，及び蕁麻疹，チルドラキズマブ 200 mg 群では肺炎，背部痛，及び乾癬であった。

データカットオフ日［SUR：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，P010 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］までに得られたデータを累積的に解析した結果，1 件以上の有害事象，治験薬との因果関係を否定できない有害事象［治験責任（分担）医師による判断］，及び重篤な有害事象が発現した被験者の割合は，チルドラキズマブ 100 mg と 200 mg で同程度であり，米国承認申請時に報告されている 2016 年 4 月 15 日のカットオフデータと同程度であった。全体的にみると，有害事象のために治験薬投与を中止した被験者は，チルドラキズマブ 100 mg 群 25 例（4.0%）及び 200 mg 群 13 例（2.1%）の 38 例（3.1%）であった。SUR 期間中に治験薬中止に至った新規の有害事象は，チルドラキズマブ 100 mg 群では，憩室炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，乾癬性関節炎（米国承認申請時の 2 例に加えて，100 mg 群の 2 例が SUR 期間中に中止），腎明細胞癌，乳腺浸潤性小葉癌，遠隔転移を伴う膀胱癌，非ホジキンリンパ腫，卵巣癌，気管支肺アスペルギルス症、ブドウ球菌性化膿性関節炎、くも膜下出血、及び子宮内膜腺癌，チルドラキズマブ 200 mg 群では高血糖，遠隔転移を伴う乳癌，乳頭様甲状腺癌，前立腺癌，冠動脈疾患，頻脈，抗利尿ホルモン不適合分泌，気管支炎，E 型肝炎，一過性脳虚血発作，窒息，慢性閉塞性肺疾患，乾癬，及び直腸腺癌であった。

## 表 2.7.4-33　有害事象の概要_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析_1 回以上投与をされた被験者

| | BLA Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | Total | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 621 | | 616 | | 1,237 | | 620 | | 616 | | | |
| with one or more adverse events | 399 | (64.3) | 398 | (64.6) | 797 | (64.4) | 482 | (77.7) | 487 | (79.1) | 969 | (78.4) |
| with no adverse event | 222 | (35.7) | 218 | (35.4) | 440 | (35.6) | 138 | (22.3) | 129 | (20.9) | 267 | (21.6) |
| with drug-related† adverse events | 92 | (14.8) | 102 | (16.6) | 194 | (15.7) | 111 | (17.9) | 118 | (19.2) | 229 | (18.5) |
| with serious adverse events | 46 | (7.4) | 31 | (5.0) | 77 | (6.2) | 91 | (14.7) | 76 | (12.3) | 167 | (13.5) |
| with serious drug-related adverse events | 11 | (1.8) | 2 | (0.3) | 13 | (1.1) | 15 | (2.4) | 6 | (1.0) | 21 | (1.7) |
| who died | 2 | (0.3) | 1 | (0.2) | 3 | (0.2) | 3 | (0.5) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 13 | (2.1) | 3 | (0.5) | 16 | (1.3) | 25 | (4.0) | 13 | (2.1) | 38 | (3.1) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 8 | (1.3) | 2 | (0.3) | 10 | (0.8) | 10 | (1.6) | 2 | (0.3) | 12 | (1.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 7 | (1.1) | 0 | (0.0) | 7 | (0.6) | 16 | (2.6) | 10 | (1.6) | 26 | (2.1) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 5 | (0.8) | 0 | (0.0) | 5 | (0.4) | 7 | (1.1) | 1 | (0.2) | 8 | (0.6) |

† 治験薬との因果関係は治験責任(分担)医師が判断した。
‡ 治験薬投与中止
[1] 米国承認申請 (データカットオフ日：2016 年 4 月 15 日) までの進行中の延長試験のデータを用いた。
[2] 米国承認申請及び SUR のデータカットオフ日 (SUR：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，P010 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日) までの延長試験の累積データを用いた。

[Source: 5.3.5.3-1] [Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 20]

#### 2.7.4.2.3.1.2　特に注目すべき有害事象

##### 2.7.4.2.3.1.2.1　第 III 相試験（延長試験の安全性併合解析）

第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析において，有害事象（いずれかの欄で発現割合が 2%以上の有害事象）が当初の米国承認申請時点及び SUR の抽出日（SUR：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，P010 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの累積期間中に発現したチルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群の被験者の概要を器官別大分類（SOC）別に表 2.7.4-34 に示した。

米国承認申請時に提出した SOC 別の有害事象発現割合は，100 mg 群と 200 mg 群でおおむね同程度であった。有害事象が両投与群で最も高頻度に認められた SOC は「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 41.9%（260 例），43.0%（265 例）であった。「感染症および寄生虫症」SOC の中で最も高頻度に認められた特に注目すべき有害事象は鼻咽頭炎であった。次に発現頻度が高かった SOC は「筋骨格系および結合組織障害」であり，注目すべき有害事象は関節痛及び背部痛の 2 種類であった。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに得られたデータを累積的に解析した結果，SOC 別の有害事象の全般的な発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群と 200 mg 群でおおむね同程度のままであった。有害事象が両投与群で最も高頻度に認められた SOC は依然として「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 53.5%（332 例），55.2%（340 例）であった。次に発現頻度が高かった SOC も依然として「筋骨格系および結合組織障害」であり，米国承認申請時に報告されている結果と一致していた。

「感染症および寄生虫症」SOC の中で最も高頻度に認められた特に注目すべき有害事象はウイルス性上気道感染であり，発現割合は 100 mg 群と 200 mg 群でそれぞれ 23.9%（148 例），27.6%（170 例）であった。ウイルス性上気道感染は，当初の米国承認申請時でも，最も高頻度に認められた特に注目すべき有害事象であり，両投与群の発現割合は，それぞれ 17.9%（111 例），19.6%（121 例）であった。しかし，MedDRA 第 19.1 版によると，米国承認申請時に最も高頻度に認められた特に注目すべき有害事象は鼻咽頭炎であり，両投与群の発現割合は，それぞれ 18.7%（116 例），19.5%（120 例）であった。MedDRA 第 20.0 版に基づくと，「Common cold」という有害事象用語は，鼻咽頭炎（MedDRA 第 19.1 版）ではなく，ウイルス性上気道感染の基本語にコーディングされていた。異なる版の MedDRA に基づく有害事象の結果の報告の相違は，チルドラキズマブの全般的な安全性の結論に影響を及ぼすものではない。

治験依頼者は，開発業務受託機関（CRO）より提示された延長試験のデータレビュー，またその後の P010 及び P011 試験の表作成時の有害事象コーディングに 1 件の不一致を確認した。この不一致は 1 症例（被験者[redacted]）において認められ，報告されたインフルエンザ様症候群という用語が，「インフルエンザ様疾患」という基本語に正しくコーディングされ，「一般・全身障害および投与部位の状態」SOC に記録されるのではなく，「インフルエンザ」という基本語に誤ってコーディングされ，「感染症および寄生虫症」SOC に記録されていた。本事象は非重篤であり，重症度は中等度であった。このコーディングの不一致のために，チルドラキズマブの全般的な安全性の結論に変更が生じることはない。

第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析において，有害事象（発現割合が 0%超の有害事象）が米国承認申請時点及び全累積期間中に発現した被験者の概要を SOC 別に付録 2.7.4-83 に示した。

P010 及び P011 試験の延長試験データを安全性最新報告のために転送後，コーディングされていない（基本語がない）13 件の有害事象用語（重篤な有害事象 2 件及び非重篤な有害事象 11 件）が判明した [付録 2.7.4-84]。これらのコーディングされていない有害事象用語については，1 件（報告された有害事象用語「burn on stomach」）を除くすべての事象において，データ照合日（20■年■月■日）からデータ抽出日（20■年■月■日）の期間中に判明したデータが入力されたことが確認された。これらのコーディングされていない有害事象用語は，付録 2.7.4-83 及び 86 にコーディングなしを意味する「空値（null）」の行を設定している。データ照合日（20■年■月■日）までの他のすべての有害事象データは，SUR 提出のためにコーディングした。コーディングされなかった有害事象用語 13 件については，重篤な有害事象 2 件（高度と報告）を除いて全件が重症度は軽度又は中等度であり，全般的な安全性の結論には重大な影響を与えないと判断する。

第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析において，有害事象が増悪した被験者の一覧表を付録 2.7.4-85 に示した。

**表 2.7.4-34　　有害事象発現被験者（発現割合 ≥2%）_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者**

| | BLA Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 621 | | 616 | | 1,237 | | 620 | | 616 | | 1236 | |
| with one or more adverse events | 399 | (64.3) | 398 | (64.6) | 797 | (64.4) | 482 | (77.7) | 487 | (79.1) | 969 | (78.4) |
| with no adverse events | 222 | (35.7) | 218 | (35.4) | 440 | (35.6) | 138 | (22.3) | 129 | (20.9) | 267 | (21.6) |
| **Blood and lymphatic disorders** | **8** | **(1.3)** | **7** | **(1.1)** | **15** | **(1.2)** | **15** | **(2.4)** | **14** | **(2.3)** | **29** | **(2.3)** |
| **Cardiac disorders** | **14** | **(2.3)** | **10** | **(1.6)** | **24** | **(1.9)** | **28** | **(4.5)** | **25** | **(4.1)** | **53** | **(4.3)** |
| **Eye disorders** | **8** | **(1.3)** | **13** | **(2.1)** | **21** | **(1.7)** | **17** | **(2.7)** | **21** | **(3.4)** | **38** | **(3.1)** |
| **Gastrointestinal disorders** | **59** | **(9.5)** | **64** | **(10.4)** | **123** | **(9.9)** | **98** | **(15.8)** | **107** | **(17.4)** | **205** | **(16.6)** |
| Diarrhoea | 16 | (2.6) | 9 | (1.5) | 25 | (2.0) | 26 | (4.2) | 19 | (3.1) | 45 | (3.6) |
| **General disorders and administration site conditions** | **36** | **(5.8)** | **31** | **(5.0)** | **67** | **(5.4)** | **50** | **(8.1)** | **49** | **(8.0)** | **99** | **(8.0)** |
| **Hepatobliary disorders** | **7** | **(1.1)** | **4** | **(0.6)** | **11** | **(0.9)** | **14** | **(2.3)** | **13** | **(2.1)** | **27** | **(2.2)** |
| **Infections and infestations** | **260** | **(41.9)** | **265** | **(43.0)** | **525** | **(42.4)** | **332** | **(53.5)** | **340** | **(55.2)** | **672** | **(54.4)** |
| Bronchitis | 14 | (2.3) | 19 | (3.1) | 33 | (2.7) | 24 | (3.9) | 26 | (4.2) | 50 | (4.0) |
| Gastroenteritis | 13 | (2.1) | 16 | (2.6) | 29 | (2.3) | 23 | (3.7) | 25 | (4.1) | 48 | (3.9) |
| Influenza | 18 | (2.9) | 22 | (3.6) | 40 | (3.2) | 28 | (4.5) | 38 | (6.2) | 66 | (5.3) |
| Nasopharyngitis | 116 | (18.7) | 120 | (19.5) | 236 | (19.1) | 15 | (2.4) | 11 | (1.8) | 26 | (2.1) |
| Sinusitis | 16 | (2.6) | 14 | (2.3) | 30 | (2.4) | 26 | (4.2) | 17 | (2.8) | 43 | (3.5) |
| Upper respiratory tract infection | 26 | (4.2) | 43 | (7.0) | 69 | (5.6) | 49 | (7.9) | 65 | (10.6) | 114 | (9.2) |
| Urinary tract infection | 20 | (3.2) | 10 | (1.6) | 30 | (2.4) | 29 | (4.7) | 22 | (3.6) | 51 | (4.1) |
| Viral upper respiratory tract infection | 3 | (0.5) | 4 | (0.6) | 7 | (0.6) | 148 | (23.9) | 170 | (27.6) | 318 | (25.7) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **63** | **(10.1)** | **49** | **(8.0)** | **112** | **(9.1)** | **92** | **(14.8)** | **89** | **(14.4)** | **181** | **(14.6)** |
| **Investigations** | **23** | **(3.7)** | **22** | **(3.6)** | **45** | **(3.6)** | **40** | **(6.5)** | **42** | **(6.8)** | **82** | **(6.6)** |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **18** | **(2.9)** | **22** | **(3.6)** | **40** | **(3.2)** | **41** | **(6.6)** | **47** | **(7.6)** | **88** | **(7.1)** |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **82** | **(13.2)** | **87** | **(14.1)** | **169** | **(13.7)** | **125** | **(20.2)** | **150** | **(24.4)** | **275** | **(22.2)** |
| Arthralgia | 23 | (3.7) | 26 | (4.2) | 49 | (4.0) | 33 | (5.3) | 34 | (5.5) | 67 | (5.4) |
| Back pain | 15 | (2.4) | 14 | (2.3) | 29 | (2.3) | 25 | (4.0) | 32 | (5.2) | 57 | (4.6) |

| | BLA Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **17** | **(2.7)** | **14** | **(2.3)** | **31** | **(2.5)** | **37** | **(6.0)** | **29** | **(4.7)** | **66** | **(5.3)** |
| **Nervous system disorders** | **55** | **(8.9)** | **40** | **(6.5)** | **95** | **(7.7)** | **81** | **(13.1)** | **62** | **(10.1)** | **143** | **(11.6)** |
| Headache | 16 | (2.6) | 16 | (2.6) | 32 | (2.6) | 24 | (3.9) | 25 | (4.1) | 49 | (4.0) |
| **Psychiatric disorders** | **20** | **(3.2)** | **15** | **(2.4)** | **35** | **(2.8)** | **38** | **(6.1)** | **27** | **(4.4)** | **65** | **(5.3)** |
| Anxiety | 5 | (0.8) | 4 | (0.6) | 9 | (0.7) | 14 | (2.3) | 5 | (0.8) | 19 | (1.5) |
| **Renal and urinary disorders** | **16** | **(2.6)** | **18** | **(2.9)** | **34** | **(2.7)** | **26** | **(4.2)** | **31** | **(5.0)** | **57** | **(4.6)** |
| **Reproductive system and breast disorders** | **10** | **(1.6)** | **12** | **(1.9)** | **22** | **(1.8)** | **18** | **(2.9)** | **20** | **(3.2)** | **38** | **(3.1)** |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **45** | **(7.2)** | **43** | **(7.0)** | **88** | **(7.1)** | **67** | **(10.8)** | **74** | **(12.0)** | **141** | **(11.4)** |
| Cough | 11 | (1.8) | 17 | (2.8) | 28 | (2.3) | 18 | (2.9) | 25 | (4.1) | 43 | (3.5) |
| Oropharyngeal pain | 9 | (1.4) | 8 | (1.3) | 17 | (1.4) | 12 | (1.9) | 13 | (2.1) | 25 | (2.0) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **65** | **(10.5)** | **52** | **(8.4)** | **117** | **(9.5)** | **91** | **(14.7)** | **78** | **(12.7)** | **169** | **(13.7)** |
| **Vascular disorders** | **23** | **(3.7)** | **27** | **(4.4)** | **50** | **(4.0)** | **43** | **(6.9)** | **56** | **(9.1)** | **99** | **(8.0)** |
| **Vascular disorders** | **23** | **(3.7)** | **27** | **(4.4)** | **50** | **(4.0)** | **43** | **(6.9)** | **56** | **(9.1)** | **99** | **(8.0)** |
| Hypertension | 17 | (2.7) | 17 | (2.8) | 34 | (2.7) | 35 | (5.6) | 42 | (6.8) | 77 | (6.2) |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 2%以上の発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した 。
[1] 米国承認申請（データカットオフ日：2016 年 4 月 15 日）までの進行中の延長試験のデータを用いた。
[2] 米国承認申請及び SUR のデータカットオフ日（SUR：20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日，P010 試験：20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日）までの延長試験の累積データを用いた。

[Source: 5.3.5.3-2] [Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 36]

#### 2.7.4.2.3.1.3　治験薬との因果関係を否定できない有害事象

##### 2.7.4.2.3.1.3.1　第 III 相試験（延長試験の安全性併合解析）

米国承認申請時に提出した第 III 相の延長試験安全性併合解析において，治験薬との因果関係を否定できない有害事象［治験責任（分担）医師により，治験薬と少なくとも関連あるかもしれないと判定された事象］（発現割合 ≥ 1%）が発現した被験者数及び割合を，チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群別，及び 2 群を併合して表 2.7.4-35 に示した。1 件以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象が認められた被験者の割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群（92 例，14.8%）と 200 mg 群（102 例，16.6%）で同程度であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は，全投与群で低かった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象が最も高頻度に認められた SOC は「感染症および寄生虫症」であり，その中で注目すべき有害事象は，鼻咽頭炎，上気道感染，及び気管支炎の 3 種類であった。

データカットオフ日（SUR：20■ 年■ 月■ 日，P010 試験：20■ 年■ 月■ 日）までに得られたデータを累積的に解析した結果，治験薬との因果関係を否定できない 1 件以上の有害事象が認められた全般的な被験者の割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群（111 例，17.9%）と 200 mg 群（118 例，19.2%）で同程度であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象が最も高頻度に認められた SOC は「感染症および寄生虫症」であり，米国承認申請時の結果と一致していた。MedDRA 第 20.0 版による有害事象のコーディングに基づくと，最も高頻度に認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は，ウイルス性上気道感染であった。MedDRA 第 19.1 版による有害事象のコーディングに基づくと，米国承認申請時に最も多く報告された治験薬との因果関係を否定できない有害事象は鼻咽頭炎であった。

## 表 2.7.4-35　治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者（発現割合 ≥ 1%）_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析
## 1 回以上投薬された被験者

| | BLA Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 621 | | 616 | | 1,237 | | 620 | | 616 | | 1236 | |
| with one or more drug-related adverse events | 92 | (14.8) | 102 | (16.6) | 194 | (15.7) | 111 | (17.9) | 118 | (19.2) | 229 | (18.5) |
| with no drug-related adverse events | 529 | (85.2) | 514 | (83.4) | 1,043 | (84.3) | 509 | (82.1) | 498 | (80.8) | 1007 | (81.5) |
| **Gastrointestinal disorders** | **8** | **(1.3)** | **5** | **(0.8)** | **13** | **(1.1)** | **9** | **(1.5)** | **12** | **(1.9)** | **21** | **(1.7)** |
| **General disorders and administration site Conditions** | **7** | **(1.1)** | **12** | **(1.9)** | **19** | **(1.5)** | **10** | **(1.6)** | **15** | **(2.4)** | **25** | **(2.0)** |
| **Infections and infestations** | **60** | **(9.7)** | **79** | **(12.8)** | **139** | **(11.2)** | **74** | **(11.9)** | **95** | **(15.4)** | **169** | **(13.7)** |
| Bronchitis | 4 | (0.6) | 8 | (1.3) | 12 | (1.0) | 5 | (0.8) | 11 | (1.8) | 16 | (1.3) |
| Gastroenteritis | 4 | (0.6) | 4 | (0.6) | 8 | (0.6) | 5 | (0.8) | 6 | (1.0) | 11 | (0.9) |
| Nasopharyngitis | 23 | (3.7) | 45 | (7.3) | 68 | (5.5) | 5 | (0.8) | 4 | (0.6) | 9 | (0.7) |
| Sinusitis | 5 | (0.8) | 4 | (0.6) | 9 | (0.7) | 7 | (1.1) | 4 | (0.6) | 11 | (0.9) |
| Upper respiratory tract infection | 12 | (1.9) | 19 | (3.1) | 31 | (2.5) | 13 | (2.1) | 22 | (3.6) | 35 | (2.8) |
| Viral upper respiratory tract infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 30 | (4.8) | 52 | (8.4) | 82 | (6.6) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **7** | **(1.1)** | **5** | **(0.8)** | **12** | **(1.0)** | **7** | **(1.1)** | **6** | **(1.0)** | **13** | **(1.1)** |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **3** | **(0.5)** | **1** | **(0.2)** | **4** | **(0.3)** | **6** | **(1.0)** | **2** | **(0.3)** | **8** | **(0.6)** |
| Nervous system disorders | 8 | (1.3) | 7 | (1.1) | 15 | (1.2) | 9 | (1.5) | 7 | (1.1) | 16 | (1.3) |
| Headache | 3 | (0.5) | 6 | (1.0) | 9 | (0.7) | 3 | (0.5) | 6 | (1.0) | 9 | (0.7) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **11** | **(1.8)** | **8** | **(1.3)** | **19** | **(1.5)** | **12** | **(1.9)** | **12** | **(1.9)** | **24** | **(1.9)** |
| **Skin and subcutaneous tissue Disorders** | **5** | **(0.8)** | **11** | **(1.8)** | **16** | **(1.3)** | **8** | **(1.3)** | **10** | **(1.6)** | **18** | **(1.5)** |
| **Vascular disorders** | **5** | **(0.8)** | **2** | **(0.3)** | **7** | **(0.6)** | **6** | **(1.0)** | **3** | **(0.5)** | **9** | **(0.7)** |
| Hypertension | 5 | (0.8) | 1 | (0.2) | 6 | (0.5) | 6 | (1.0) | 2 | (0.3) | 8 | (0.6) |

†延長試験に治験薬投与を 1 回以上受けた被験者（実際に受けた治療法どおりの被験者）。
被験者は，各カテゴリーで 1 回のみ計数した。同一の被験者が異なるカテゴリーで計数された場合もある。
MedDRA の版：Merck T2-MedDRA
[1] 米国承認申請（データカットオフ日：2016 年 4 月 15 日）までの進行中の延長試験のデータを用いた。
[2] 米国承認申請及び安全性最新報告のデータカットオフ日（SUR：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，P010 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの延長試験の累積データを用いた。
[Source: ISS-EXT: analysis-adsl; aerpt; adae, ISS-EXT: tabulations-aeplus] Source は SAS システム中の電子的データのため 5 章に含めなかった。

#### 2.7.4.2.3.2　死亡

##### 2.7.4.2.3.2.1　第 III 相試験（延長試験の安全性併合解析）

第 III 相試験の延長試験の SUR のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに死亡した被験者の有害事象一覧表を表 2.7.4-36 に示した。

第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析では，米国承認申請時に報告された死亡は 3 例（被験者[redacted]，[redacted]，及び[redacted]）であった。いずれの死亡例も，治験薬との因果関係を否定できないと判定されたものはなかった。第 III 相延長試験中に 3 例の死亡が認められた。チルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされた被験者[redacted] で，Day 978 に致死的有害事象（MedDRA 基本語：死亡）が発現した。チルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされたが，100 mg に切り替えられ，その後延長試験をとおして 100 mg の投与を継続した被験者[redacted] で，Day 640 に致死的有害事象である各種物質毒性が報告された。プラセボ群に無作為割付けされたが，チルドラキズマブ 200 mg に切り替えられ，その後延長試験をとおして 200 mg を継続投与された被験者[redacted] で，Day 746 に胸部固定が原因で仮死の致死的重篤な有害事象である窒息が発現した。死亡例のうち治験薬との因果関係を否定できないと判定されなかった。

第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析では，米国承認申請から以後の安全性最新報告までの期間中に，死亡が更に 2 件報告された。Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされ，Part 2 でも同一用量にて継続して投与され，Part 3 でプラセボを投与された後，延長試験にチルドラキズマブ 100 mg を投与された被験者[redacted] で，Day 1271 に致死的有害事象（MedDRA 基本語：頭蓋内出血及び遠隔転移を伴う膀胱癌）が発現した。治験責任（分担）医師によって，頭蓋内出血は治験薬との因果関係なしと判定されたのに対し，遠隔転移を伴う膀胱癌は治験薬との因果関係を否定できないと判定された。Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされ，Part 2 と 3 でも同一用量にて継続して投与された後，延長試験に組み入れられた被験者[redacted] で，Day 1227 に自殺既遂が発現した。この自殺既遂は，治験薬との因果関係なしと判定された。いずれの死亡例も，治験薬との因果関係を否定できないと判定されなかった。

以上の自殺既遂症例（被験者[redacted]）に加えて，他にも自殺既遂の致死的症例報告（被験者[redacted]）を安全性最新報告のデータカットオフ日（P010 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，P011 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降に 1 件入手した。当該被験者は，ベース試験の Part 1 及び 2 で，チルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされ，Part 3 でチルドラキズマブ 100 mg 群に再度無作為割付けされた後，延長試験中に同一用量にて継続して投与された。この自殺既遂の 2 症例目もまた，治験責任（分担）医師又は治験依頼者によって，治験薬との因果関係なしと判定され，追加の安全性解析「チルドラキズマブの臨床試験における自殺念慮及び自殺行為の潜在的事象の判定」[5.3.5.3-5] に提出して詳細に議論した。

これら全被験者の詳細を以下に記載した。また，SUR のデータ抽出のデータカットオフ日（P010 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，P011 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降に発現した他の自殺についても以下に示した。

自殺既遂の両症例は，追加の安全性解析「チルドラキズマブの臨床試験における自殺念慮及び自殺行為の潜在的事象の判定」に提出して詳細に議論した [5.3.5.3-7]。

血圧上昇，季節性アレルギー，及びコデインに対する薬物過敏症の既往歴がある 4[redacted]歳白人男性被験者[redacted] が，Day 978 に死亡したと報告された。当該被験者はチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされ，延長試験もチルドラキズマブを同一用量で継続投与された。死亡の詳細について報告はなく，剖検結果も保留となっている。当該死亡は，治験責任（分担）医師により，治験薬との因果関係なしと判定された。治験薬に対する措置は講じられなかった。

高血圧，胃食道逆流性疾患，薬物乱用，喫煙，抑鬱，及び不安の既往歴がある 5[redacted] 歳男性被験者[redacted] は，致死的有害事象である各種物質毒性を発現したと報告された。当該被験者はチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされ，Part 2 でもチルドラキズマブを同一用量にて継続して投与されたが，28 週にチルドラキズマブ 100 mg に切り替えられ，延長試験の Day 415 までチルドラキズマブ 100 mg を継続して投与した。併用薬は，アルプラゾラム，塩酸フルオキセチン，クロニジン，塩酸フルオキセチン，ナプロキセン，スマトリプタン，アセトアミノフェン・ブタルビタール・カフェイン配合剤，塩酸アミトリプチリン，ジクロフェナクナトリウム，アテノロール，アセトアミノフェン・重酒石酸水素ヒドロコドン配合剤，ガバペンチン，ベンラファキシン塩酸塩，クエチアピンフマル酸塩及びタムスロシン塩酸塩であった。当該被験者は，消極的な自殺願望の既往を有すると報告されたが，被験者自身は，自殺企図の計画又は意図，過去の自殺企図の既往，及び精神科入院歴を否定した。治験薬の最終投与日は Day 617 と報告された。被験者は，Day 701 の予定の来院日に来院せず，Day 735 に，家族より実施医療機関へ，被験者が Day 640 に自宅で死亡したとの連絡があった。剖検が実施され，死因は「フルオキセチンとシクロベンザプリン併用投与による中毒」と報告された。中毒の原因は，「処方薬の乱用」と記載されていた。当該死亡は，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

乾癬の既往歴がある 2[redacted] 歳男性被験者[redacted] は，農業事故による胸部固定が原因で重篤な有害事象である窒息に陥ったと報告された。当該被験者は，プラセボ群に無作為割付けされたが，Day 83 にチルドラキズマブ 200 mg に切り替えられ，当該投与を延長投与期とおして継続した。当該被験者は他の併用薬は投与されておらず，他の合併症もなかった。被験者は Day 746 にトラクター事故により窒息し，死亡した。被験者は，トラクターと芝刈り機の間に挟まれて押しつぶされ，蘇生しなかった。剖検の結果，死因は胸部固定による窒息であった。当該死亡は，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

四肢外傷性切断，関節鏡検査，子宮頚部上皮異形成，ループ式電気焼灼切除法，足の損傷，乾癬，及び乾癬性関節症の既往歴があり，乳癌の家族歴があり，喫煙癖（36 箱年）を有する 5[redacted] 歳白人女性被験者[redacted] は， 判定で確定した MACE イベント及び死亡が確認された。当該被験者は，ベース試験の Part 1 及び 2 で，チルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされ，Part 3 ではプラセボを投与された。その後，Part 3 でチルドラキズマブ 100 mg を再投与され，チルドラキズマブ 100 mg を延長試験中に継続して投与された（Day 505～1177）。Day 1103 の腎超音波検査は正常であった。チルドラキズマブ 100 mg の最終投与日は Day 1177 であった。Day 1181，膀胱炎（非重篤な有害事象，軽度，進行中） が報告された。Day 1235（治験薬の最終投与から 58 日後），重篤な有害事象（脊椎及び傍大動脈リンパ節への遠隔転移を伴う膀胱癌）と診断された。同日，被験者は血尿（非重篤な有害事象，軽度，Day 1177 より進行中）及び右側腹部痛のため，救急外来を受診した。腹部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンの結果，「傍大動脈リンパ腫脹」が認められ，リンパ腫又は転移性疾患が疑われた。骨盤 CT では左卵巣嚢胞（径 5.4 cm）が認められた。

その後，疼痛管理を目的として入院した。Day 1237，超音波ガイド下腹部生検の結果，遠隔転移を伴う低分化癌が認められ，膀胱鏡検査では，壁外性腫瘤による膀胱浸潤が認められた。Day 1238，骨盤 CT の結果，腫大した後腹膜／大動脈周囲リンパ節が複数認められ，経膣骨盤超音波検査では，左卵巣嚢胞部位に膀胱腫瘤が認められた。骨スキャンでは，第 3～5 腰椎の取込みが増大しており，転移性骨病変が懸念された。デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムを遠隔転移を伴う膀胱癌に対して，アセトアミノフェン及びヒドロモルフォン塩酸塩を疼痛に対して，それぞれ投与した。治験薬に対する措置は投与中止と報告された。Day 1242，脊椎及び傍大動脈リンパ節への遠隔転移を伴う膀胱癌の診断の下，退院した。Day 1259～1266，放射線療法を 6 セッション行った。Day 1263，胸部 X 線検査の結果，両側性肺底部無気肺が認められたが，気胸は認められなかった。心電図（ECG）では，洞性頻脈と両心房拡大が認められ，結果は異常であった。同日，譫妄，脱力と錯乱の増悪，意識レベルの低下のエピソードのために入院した。脳卒中が疑われ，頭部 CT を行ったところ，びまん性頭蓋内出血が認められた。Day 1269，脳室内出血及びくも膜下出血が頭部 CT によって裏付けられた後，重篤な有害事象である頭蓋内出血（中等度）が報告された。Day 1271，入院中に死亡した。被験者の死亡概要書によると，死因は頭蓋内出血であった。治験責任医師（PI）によると，最も妥当な（原因として報告された）死因は，遠隔転移を伴う膀胱癌であったが，剖検が行われなかったため，PI は正確な死因を確認できなかった。死亡届の情報源は，被験者の家族及び病院記録であった。遠隔転移を伴う膀胱癌は，治験責任（分担）医師によって，治験薬と因果関係を否定できないと判定された。頭蓋内出血は，治験責任（分担）医師によって，治験薬と因果関係なしと判定された。重篤な有害事象である頭蓋内出血は，盲検下の判定委員会によるレビューを受けた結果，出血性卒中，致死性と判定され，MACE 及び拡大 MACE と判定された。

不安，乾癬，注意欠陥／多動性障害，憩室炎，及びリンパ節症の既往歴がある 4[redacted]歳白人男性被験者[redacted]が，Day 1227 に重篤な有害事象（自殺既遂）のため，死亡したことが報告された。自殺企図の既往歴も，自殺の家族歴もないことが被験者の家族から報告された。他の有害事象は治験中に報告されなかった。当該被験者は，ベース試験の Part 1 の Day 1 で，チルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされ，Part 2 と 3 でも同一用量にて継続して投与され，延長試験に組み入れられた（Day 540～1212）。関連のある併用薬は，アルプラゾラム及びアトモキセチンであった。実施医療機関は，被験者が Day 1227 に自殺したという通知を受けた。死亡届によると，被験者は頭部を自ら銃で打ち抜いて死亡した。剖検報告書を要請している。死亡届の情報源は，死亡証明書及び被験者の家族と報告された。これまでに，被験者は自殺念慮も，自殺の誘因も，報告していなかった。チルドラキズマブ 200 mg の最終投与日は Day 1212 であった。被験者は本事象のため，治験を中止した。治験責任（分担）医師は，自殺既遂は高度であり，治験薬と因果関係なしと判定した。治験薬に対する措置は講じられなかったと報告された。本重篤な有害事象（自殺既遂）は，盲検下の判定委員会によるレビューを受けた結果，死亡，非心血管系事象と判定された。

乾癬の既往歴及び前喫煙癖（3 箱年）を有する 4[redacted]歳白人男性被験者[redacted]が，重篤な有害事象である自殺既遂のため，Day 1306 に死亡したことが報告された。随伴疾患「集中力欠如」及び「顔面神経損傷」も報告された。関連のある併用薬は，メチルフェニデート塩酸塩，アスパラギン酸アンフェタミン・硫酸アンフェタミン・デキストロアンフェタミンサッカラート・硫酸デキストロアンフェタミン配合剤，及びプレガバリンであった。当該被験者は，ベース試験の Part 1 及び 2 の Day 1 で，チルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされ，Part 3 の Day 198 で，チルドラキズマブ 100 mg 群に再度無作為割付けされた。被験者は延長試験中にチルドラキズマブ 100 mg を継続して投与された（Day 421～1299）。治験薬の最終投与日は Day 1299 であった。Day 1306（治験薬の最終投与から 7 日後），被験者は屋根から飛び降りて自殺した。被験者は，自殺既遂前の治験来院時に，自殺念慮について治験責任（分担）医師に報告しておらず，うつ病の既往歴もなかった。被験者の家族（緊急連絡先）は，被験者が死亡したことを実施医療機関に通知し，被験者が財政上の問題を抱えており，自殺前の電子メールには「CIA が被験者を追跡している」との懸念を述べていたことを報告した。実施医療機関の報告によると，被験者は乾癬に起因する容貌について不安を抱いており，自殺の数日前には Facebook に写真を投稿していたが，いいね！がほとんどなかった。さらに，実施医療機関の報告によると，被験者は俳優であったが，自己評価が低く，そのことが演技能力に対して悪影響を及ぼしていた可能性があった。被験者は医療承諾書に署名しておらず，治験実施医療機関は被験者の病院記録を収集できなかった。剖検実施の有無は不明であった。治験薬に対する措置は講じられなかったと報告された。被験者は死亡日に治験中止と判定された。治験責任（分担）医師は，自殺既遂は高度であり，治験薬と因果関係なしと判定した。重篤な有害事象（自殺既遂）は，盲検下の心血管判定委員会による判定をまだ受けていない。

延長期間中に死亡に至ったすべての重篤な有害事象の CIOMS を 5.3.5.3-18 に示した。

## 表 2.7.4-36　死亡例における有害事象の一覧表_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者

| Subject ID | Onset Date [Relative Day] | Adverse Event MedDRA Preferred Term [Adverse Event Verbatim] | Duration | Intensity [Toxicity Grade] | Serious | Related | Action Taken | Outcome | Death Date [Relative Day] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3222 100mg | | | | | | | | | |
| Trial Number=3222-010, Site Number=1106, Subject ID=[redacted], Gender=F, Age=5[redacted] Years, Race=White | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] [728] | Arthritis [left knee arthritis] | Continuing | Moderate | N | N | None | Not Resolved | [redacted] [1271] |
| | [redacted] [1177] | Haematuria [Microscopic Hematuria] | Continuing | Mild | N | N | None | Not Resolved | [redacted] [1271] |
| | [redacted] [1181] | Cystitis [Cystitis] | Continuing | Mild | N | N | None | Not Resolved | [redacted] [1271] |
| | [redacted] [1235] | Constipation [Constipation] | Continuing | Moderate | N | N | None | Not Resolved | [redacted] [1271] |
| | [redacted] [1235] | Metastatic carcinoma of the bladder [Metastatic bladder cancer to spine and para-aortic lymph nodes.] | 37 Days | Moderate | Y | Y | Discontinued | Fatal | [redacted] [1271] |
| | [redacted] [1238] | Ovarian cyst [Left ovarian cyst] | Continuing | Mild | N | N | None | Not Resolved | [redacted] [1271] |
| | [redacted] [1263] | Delirium [Delirium] | Continuing | Moderate | Y | N | N/A | Not Resolved | [redacted] [1271] |
| | [redacted] [1264] | Cystitis [Bladder infection] | Continuing | Moderate | N | N | None | Not Resolved | [redacted] [1271] |
| | [redacted] [1264] | Hypercalcaemia [Hypercalcemia] | Continuing | Moderate | N | N | None | Not Resolved | [redacted] [1271] |
| | [redacted] [1269] | Haemorrhage ntracranial [Intracranial mmorhage] | 3 Days | Moderate | Y | N | N/A | Fatal | [redacted] [1271] |
| Trial Number=3222-011, Site Number=0166, Subject ID=[redacted], Gender=M, Age=5[redacted] Years, Race=White | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] [397] | Memory impairment [Forgetfullness] | 8.02 | Mild | N | N | None | Sequelae | [redacted] [640] |
| | [redacted] [640] | Toxicity to various agents [Intoxication by combined effects of Fluoxetine and Cyclobenzaprine] | 1 Days | Severe | Y | N | None | Fatal | [redacted] [640] |
| Trial Number=3222-011, Site Number=0187, Subject ID=[redacted], Gender=M, Age=3[redacted] Years, Race=White | | | | | | | | | |

| Subject ID | Onset Date [Relative Day] | Adverse Event MedDRA Preferred Term [Adverse Event Verbatim] | Duration | Intensity [Toxicity Grade] | Serious | Related | Action Taken | Outcome | Death Date [Relative Day] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] [918] | Nephrolithiasis [kidney stone] | Continui | Severe | N | N | Non | Not Resolved | [redacted] [978] |
| | [redacted] [978] | Death [Death] | 1 Days | Severe | Y | N | N/A | Fatal | [redacted] [978] |
| MK-3222 200mg | | | | | | | | | |
| Trial Number=3222-010, Site Number=0137, Subject ID=[redacted], Gender=M, Age=4[redacted] Years, Race=White | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] [1227] | Completed suicide [Suicide] | 1 Days | Severe | Y | N | None | Fatal | [redacted] [1227] |
| Trial Number=3222-011, Site Number=4801, Subject ID=[redacted], Gender=M, Age=2[redacted] Years, Race=White | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] [746] | Asphyxia [asphyxiation due to immobilization of the chest] | 1 Days | Severe | Y | N | Discontinued | Fatal | [redacted] [746] |

取られた措置：None = 用量変更なし，Reduced = 用量減量，Interrupted = 投与中断，Discontinued = 投与中止，Increased = 用量増量，N/A = 該当せず
転帰：Resolved = 回復，Resolving = 軽快，Sequelae = 回復したが後遺症あり，Not resolved = 未回復
Related：治験責任(分担)医師が判定した有害事象と治験薬の因果関係
注釈：第 II 相試験 (P003) の場合，旧式データベースにおいて「None (なし)」と報告されている「措置／転帰」の有害事象欄は「該当せず」に位置付けられており，「Additional Medication, Hospitalization, Disability, Death or Therapeutic Procedure (追加治療，入院，障害，死亡，又は治療手順)」は「空欄」に位置付けられている。第 III 相試験 (P010 及び P011) の場合，「該当せず」の「措置／転帰」は，治験薬が投与されていない状況下の有害事象，又は治験薬の初回投与前に発現した有害事象に用いられる。「None (なし)」の「措置／転帰」は，追跡調査期間中に発現した有害事象，有害事象が発現していない状況下の過量投与，又は治験薬に変更がない場合に適用される。

[Source: 5.3.5.3-8: Table2.7.4:8]

#### 2.7.4.2.3.3　その他の重篤な有害事象

##### 2.7.4.2.3.3.1　第 III 相試験（延長試験の安全性併合解析）

第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析において，1 回以上投与した被験者で 1 件以上の重篤な有害事象を米国承認申請時点及び安全性最新情報のデータカットオフ日（SUR：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，P010 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの累積期間中に報告した被験者数及び割合を SOC 別及び投与群別（チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，両投与群を併合）に表 2.7.4-37 に示した。

米国承認申請時の重篤な有害事象の全般的発現割合は低く，チルドラキズマブ 100 mg 群（46 例，7.4%），200 mg 群（31 例，5.0%），及び全投与群 6.2%（77 例）で同程度であった。いずれの投与においても，重篤な有害事象の発現割合が 1.3%超の SOC はなかった。胆石症，変形性関節症，及び乾癬性関節症が被験者 3 例で発現したことを除いて（すべて 100 mg），大部分の重篤な有害事象は 1 又は 2 例のみで報告された。

安全性最新報告のデータカットオフ日まで累積的に解析した結果，重篤な有害事象の全般的発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群（91 例，14.7%）と 200 mg 群（76 例，12.3%）で同程度であった。いずれの投与においても，重篤な有害事象の発現割合が 2.4%超の SOC はなかった。大部分の重篤な有害事象は 1 又は 2 例のみで報告された。3 例以上に発現した特に注目すべき重篤な有害事象のうち，チルドラキズマブ 100 mg 群では胆石症（4 例），虫垂炎（3 例），憩室炎（3 例），及び乾癬性関節症（3 例），200 mg 群では急性心筋梗塞（3 例），冠動脈狭窄（3 例），大腸ポリープ（3 例），及び基底細胞癌（4 例）であった。

第 III 相試験の延長試験中に重篤な有害事象が発現した被験者の一覧表を SUR [付録 2.7.4-87] に示した。

## 表 2.7.4-37　重篤な有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者

| | BLA Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 621 | | 616 | | 1,237 | | 620 | | 616 | | 1236 | |
| with one or more serious adverse events | 46 | (7.4) | 31 | (5.0) | 77 | (6.2) | 91 | (14.7) | 76 | (12.3) | 167 | (13.5) |
| with no serious adverse events | 575 | (92.6) | 585 | (95.0) | 1,160 | (93.8) | 529 | (85.3) | 540 | (87.7) | 1069 | (86.5) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.2)** | **1** | **(0.1)** |
| Haemorrhagic anaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| **Cardiac disorders** | **1** | **(0.2)** | **4** | **(0.6)** | **5** | **(0.4)** | **7** | **(1.1)** | **8** | **(1.3)** | **15** | **(1.2)** |
| Acute myocardial infarction | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.5) | 3 | (0.2) |
| Angina pectoris | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Atrial fibrillation | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 1 | (0.2) | 3 | (0.2) |
| Atrioventricular block second degree | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Congestive cardiomyopathy | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Coronary artery disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| Coronary artery stenosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.5) | 3 | (0.2) |
| Myocardial infarction | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| Supraventricular tachycardia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Ventricular tachycardia | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Congenital, familial and genetic disorders** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.2)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** |
| Keratosis follicular | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Endocrine disorders** | **1** | **(0.2)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.2)** | **1** | **(0.2)** | **2** | **(0.2)** |
| Inappropriate antidiuretic hormone secretion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Thyrotoxic crisis | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Eye disorders** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.2)** | **1** | **(0.1)** |
| Cataract | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| **Gastrointestinal disorders** | **4** | **(0.6)** | **4** | **(0.6)** | **8** | **(0.6)** | **8** | **(1.3)** | **12** | **(1.9)** | **20** | **(1.6)** |
| Anal fissure | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Colitis ischaemic | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Diverticulum | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | | 1 | (0.1) |
| Diverticulum intestinal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Duodenal polyp | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Enterocolitis | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Gastric polyps | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Gastric ulcer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Gastritis erosive | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |

| | BLA Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Hiatus hernia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Inguinal hernia | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.2) |
| Large intestine polyp | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 3 | (0.5) | 4 | (0.3) |
| Malocclusion | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Mesenteric artery thrombosis | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Peptic ulcer | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Portal hypertensive gastropathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Umbilical hernia | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| **General disorders and administration site conditions** | **3** | **(0.5)** | **1** | **(0.2)** | **4** | **(0.3)** | **3** | **(0.5)** | **1** | **(0.2)** | **4** | **(0.3)** |
| Accidental death | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Chest pain | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| Death | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| Non-cardiac chest pain | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| **Hepatobiliary disorders** | **3** | **(0.5)** | **1** | **(0.2)** | **4** | **(0.3)** | **4** | **(0.6)** | **2** | **(0.3)** | **6** | **(0.5)** |
| Bile duct obstruction | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Cholelithiasis | 3 | (0.5) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 4 | (0.6) | 1 | (0.2) | 5 | (0.4) |
| **Infections and infestations** | **6** | **(1.0)** | **7** | **(1.1)** | **13** | **(1.1)** | **15** | **(2.4)** | **13** | **(2.1)** | **28** | **(2.3)** |
| Appendicitis | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) | 3 | (0.5) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) |
| Arthritis infective | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Cellulitis | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.2) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) |
| Cellulitis of male external genital organ | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Chronic sinusitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Cystitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Device related sepsis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Diverticulitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.5) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) |
| Epididymitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Gastroenteritis | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) |
| Gastroenteritis bacterial | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Hepatitis E | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Infectious colitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Otitis media acute | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Peritonitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Pneumonia | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) | 2 | (0.3) | 1 | (0.2) | 3 | (0.2) |
| Pneumonia ycoplasmal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |

| | BLA Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Scrotal abscess | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Septic arthritis staphylococcal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Staphylococcal infection | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | | (0.0) | | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Urinary tract infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Viral infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | | 1 | (0.1) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **6** | **(1.0)** | **3** | **(0.5)** | **9** | **(0.7)** | **10** | **(1.6)** | **8** | **(1.3)** | **18** | **(1.5)** |
| Acetabulum fracture | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Bone contusion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Brain contusion | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | | 1 | (0.1) |
| Facial bones fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Fascial rupture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Foot fracture | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Incisional hernia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Laceration | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Limb injury | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Lower limb fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Procedural haemorrhage | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Procedural pain | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Skull fracture | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Subarachnoid haemorrhage | | | | | | | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Tendon rupture | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **6** | **(1.0)** | **3** | **(0.5)** | **9** | **(0.7)** | **10** | **(1.6)** | **8** | **(1.3)** | **18** | **(1.5)** |
| Thoracic vertebral fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Toxicity to various agents | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Wrist fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.2)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.3)** | **1** | **(0.2)** | **3** | **(0.2)** |
| Hypoglycaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | | 1 | (0.1) |
| Obesity | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **8** | **(1.3)** | **3** | **(0.5)** | **11** | **(0.9)** | **10** | **(1.6)** | **7** | **(1.1)** | **17** | **(1.4)** |
| Back pain | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Intervertebral disc degeneration | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Intervertebral disc protrusion | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 1 | (0.2) | 3 | (0.2) |
| Jaw cyst | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Lumbar spinal stenosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |

| | BLA Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Osteoarthritis | 3 | (0.5) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) |
| Patellofemoral pain syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Psoriatic arthropathy | 3 | (0.5) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 3 | (0.5) | 1 | (0.2) | 4 | (0.3) |
| Rotator cuff syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Spinal column stenosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Spondylolisthesis | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| Tenosynovitis | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **5** | **(0.8)** | **4** | **(0.6)** | **9** | **(0.7)** | **15** | **(2.4)** | **13** | **(2.1)** | **28** | **(2.3)** |
| Basal cell carcinoma Benign | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 4 | (0.6) | 6 | (0.5) |
| pancreatic neoplasm | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Bladder transitional cell carcinoma | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Breast cancer | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Breast cancer metastatic | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Clear cell renal cell carcinoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Diffuse large B-cell lymphoma | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Endometrial adenocarcinoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Intraductal proliferative breast lesion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Invasive lobular breast carcinoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Leiomyosarcoma | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Lipoma | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| Lobular breast carcinoma in situ | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Malignant melanoma in situ | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Metastatic carcinoma of the bladder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Non-Hodgkin's lymphoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Ovarian cancer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Papillary thyroid cancer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| Prostate cancer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Rectal adenocarcinoma | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| **Nervous system disorders** | **6** | **(1.0)** | **2** | **(0.3)** | **8** | **(0.6)** | **12** | **(1.9)** | **8** | **(1.3)** | **20** | **(1.6)** |
| Carotid artery stenosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) |
| **Nervous system disorders** | **6** | **(1.0)** | **2** | **(0.3)** | **8** | **(0.6)** | **12** | **(1.9)** | **8** | **(1.3)** | **20** | **(1.6)** |
| Carpal tunnel syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Cerebral haemorrhage | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |

| | BLA Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Cerebral infarction | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) |
| Cerebrovascular accident | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 1 | (0.2) | 3 | (0.2) |
| Epilepsy | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Haemorrhage intracranial | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Intensive care unit acquired weakness | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Intracranial aneurysm | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Ischaemic cerebral infarction | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Loss of consciousness | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Nerve root compression | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Sciatica | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Seizure | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Spinal cord compression | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Syncope | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Thrombotic cerebral infarction | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Transient ischaemic attack | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.0) | 2 | (0.2) |
| **Psychiatric disorders** | **1** | **(0.2)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **4** | **(0.6)** | **1** | **(0.0)** | **5** | **(0.4)** |
| Completed suicide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Delirium | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Depression | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) |
| Insomnia | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Renal and urinary disorders** | **1** | **(0.2)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **3** | **(0.5)** | **2** | **(0.3)** | **5** | **(0.4)** |
| Calculus urinary | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) |
| Nephrolithiasis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| Ureteric obstruction | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Urinary retention | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **1** | **(0.2)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.3)** | **2** | **(0.3)** | **4** | **(0.3)** |
| Adenomyosis | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Breast cyst | | | | | | | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Breast enlargement | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Uterovaginal prolapse | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **1** | **(0.2)** | **1** | **(0.2)** | **2** | **(0.2)** | **4** | **(0.6)** | **8** | **(1.3)** | **12** | **(1.0)** |
| Asphyxia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |

| | BLA Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Asthma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Laryngeal granuloma | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Nasal septum deviation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Nasal turbinate hypertrophy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Pulmonary embolism | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.2) |
| Pulmonary mass | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Respiratory failure | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Respiratory tract irritation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Sleep apnoea syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) |
| **Surgical and medical procedures** | **1** | **(0.2)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** |
| Gastrectomy | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Vascular disorders** | **2** | **(0.3)** | **2** | **(0.3)** | **4** | **(0.3)** | **6** | **(1.0)** | **5** | **(0.8)** | **11** | **(0.9)** |
| Aortic dissection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Deep vein thrombosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.2) |
| Haematoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Hypertensive crisis | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 1 | (0.2) | 3 | (0.2) |
| Peripheral arterial occlusive disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) |
| Varicose vein | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| **NULL** | **1** | **(0.2)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(0.3)** | | |
| NULL | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | | |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 0%を超える発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した。
[1] 米国承認申請 (データカットオフ日：2016 年 4 月 15 日) までの進行中の延長試験のデータを用いた。
[2] 米国承認申請及び安全性最新報告のデータカットオフ日 (SUR：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，P010 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日) までの延長試験の累積データを用いた。
[Source: ISS-EXT: analysis-adsl; aerpt; adae], [ISS-EXT: tabulations-aeplus] [t_pool_ext_sae_rel_asat] Source は SAS システム中の電子的データのため 5 章に含めなかった。

第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析において，1 回以上投与した被験者で 1 件以上の治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を米国承認申請時点及び安全性最新情報のデータカットオフ日（SUR：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，P010 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの全累積期間中に報告した被験者数及び割合を SOC 別及び投与別（チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，両投与群を併合）に表 2.7.4-38 に示した。

米国承認申請時の重篤な有害事象は，その大部分が第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析の被験者から報告された重篤な有害事象の大部分がり，チルドラキズマブとの因果関係なしと判定された。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は，チルドラキズマブ 100 mg 群（11 例，1.8%）では，甲状腺中毒クリーゼ，びらん性胃炎，腸間膜動脈血栓症，虫垂炎，胃腸炎，ブドウ球菌感染，乳癌，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，脳梗塞，脳血管発作，意識消失，及び高血圧クリーゼ，チルドラキズマブ 200 mg 群（2 例，0.3%）では感染性大腸炎及び肺炎であった。

累積期間中の重篤な有害事象は，当初の米国承認申請時と同様に，その大部分（100 mg 群：97.6%，200 mg 群：99.0%）がチルドラキズマブとの因果関係なしと治験責任（分担）医師によって判定されていた。安全性最新報告のデータカットオフ日までに報告された新規の重篤な有害事象のうち，治験薬との因果関係を否定できないものは，チルドラキズマブ 100 mg 群（10 例，1.7%）では狭心症，憩室炎，ブドウ球菌性化膿性関節炎，遠隔転移を伴う膀胱癌，非ホジキンリンパ腫，肺炎，及び頚動脈狭窄，200 mg 群（6 例，1.0%）では胃ポリープ，大腸ポリープ，虫垂炎，腹膜炎，マイコプラズマ性肺炎，及び慢性閉塞性肺疾患であった。

**表 2.7.4-38　治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| | BLA Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 621 | | 616 | | 1,237 | | 620 | | 616 | | 1236 | |
| with one or more serious and drug-related adverse events | 11 | (1.8) | 2 | (0.3) | 13 | (1.1) | 15 | (2.4) | 6 | (1.0) | 21 | (1.7) |
| with no serious and drug-related adverse events | 610 | (98.2) | 614 | (99.7) | 1,224 | (98.9) | 605 | (97.6) | 610 | (99.0) | 1215 | (98.3) |
| **Cardiac disorders** | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Angina pectoris | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Endocrine disorders** | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Thyrotoxic crisis | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Gastrointestinal disorders** | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) |
| Gastric polyps | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Gastritis erosive | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Large intestine polyp | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Mesenteric artery thrombosis | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Infections and infestations** | 3 | (0.5) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 5 | (0.8) | 3 | (0.0) | 8 | (0.6) |
| Appendicitis | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| Diverticulitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Gastroenteritis | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Infectious colitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Peritonitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Pneumonia | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Infections and infestations** | 3 | (0.5) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 5 | (0.8) | 3 | (0.5) | 8 | (0.6) |
| Pneumonia mycoplasmal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Septic arthritis staphylococcal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Staphylococcal infection | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) | 4 | (0.6) | 0 | (0.0) | 4 | (0.3) |
| Breast cancer | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Diffuse large B-cell lymphoma | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Metastatic carcinoma of the bladder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Non-Hodgkin's lymphoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Nervous system disorders** | 3 | (0.5) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 3 | (0.5) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) |
| Carotid artery stenosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Cerebral infarction | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Cerebrovascular accident | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Loss of consciousness | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |

| | BLA Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| **Vascular disorders** | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Hypertensive crisis | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 0%を超える発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した 。
[1] 米国承認申請 (データカットオフ日：2016 年 4 月 15 日) までの進行中の延長試験のデータを用いた。
[2] 米国承認申請及び SUR のデータカットオフ日 (SUR：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，P010 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日) までの延長試験の累積データを用いた。
[Source: 5.3.5.3-4], [5.3.5.3-8: Table2.7.4:7], [Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 65]

#### 2.7.4.2.3.4　その他の重要な有害事象

##### 2.7.4.2.3.4.1　第 III 相試験 - 有害事象による治験中止（延長試験の安全性併合解析）

第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析において，治験薬投与中止に至った有害事象が米国承認申請時点及び安全性最新情報のデータカットオフ日（SUR：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，P010 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの全累積期間中に発現（いずれかの群で発現割合が 0%超）したチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群の被験者の概要を表 2.7.4-39 に示した。

第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析では，治験薬投与を中止した被験者の割合は，米国承認申請のデータカットオフ日までは全般的に低く（16 例，1.3%），チルドラキズマブ 100 mg 群 13 例（2.1%），200 mg 群 3 例（0.5%）であった。治験中止に至った有害事象は，チルドラキズマブ 100 mg 群では甲状腺機能亢進症，甲状腺中毒クリーゼ，嚥下障害，ブドウ球菌感染，関節炎，乾癬性関節症，乳癌，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，平滑筋肉腫，直腸腺癌，脳血管発作，湿疹，及び蕁麻疹，200 mg 群では肺炎及び背部痛及び乾癬であった。

安全性最新報告のデータカットオフ日まで累積的に解析した結果，治験薬投与を中止した全般的な被験者の割合は低く，チルドラキズマブ 100 mg 群（25 例，4%）と 200 mg 群（13 例，2.1%）で同程度であった。SUR 期間中に治験中止に至った新規の有害事象は，チルドラキズマブ 100 mg 群では憩室炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，乾癬性関節炎，腎明細胞癌，乳腺浸潤性小葉癌，遠隔転移を伴う膀胱癌，非ホジキンリンパ腫，卵巣癌，気管支肺アスペルギルス症、ブドウ球菌性化膿性関節炎、くも膜下出血、及び子宮内膜腺癌，200 mg 群では高血糖，遠隔転移を伴う乳癌，乳頭様甲状腺癌，前立腺癌，冠動脈疾患，頻脈，抗利尿ホルモン不適合分泌，気管支炎，E 型肝炎，一過性脳虚血発作，窒息，慢性閉塞性肺疾患，乾癬，及び直腸腺癌であった。

延長安全性試験中に有害事象のために投与中止した被験者の一覧表を付録 2.7.4-88 に示した。

## 表 2.7.4-39　治験中止に至った有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析
## 1 回以上投薬された被験者

| | Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 621 | | 616 | | 1,237 | | 620 | | 616 | | 1236 | |
| with one or more adverse events leading to discontinuation | 13 | (2.1) | 3 | (0.5) | 16 | (1.3) | 25 | (4.0) | 13 | (2.1) | 38 | (3.1) |
| with no adverse events leading to discontinuation | 608 | (97.9) | 613 | (99.5) | 1,224 | (98.7) | 595 | (96.0) | 603 | (97.9) | 1198 | (96.9) |
| **Cardiac disorders** | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.2) |
| Coronary artery disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Tachycardia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| **Endocrine disorders** | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| Hyperthyroidism | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Inappropriate antidiuretic hormone secretion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Thyrotoxic crisis | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Gastrointestinal disorders** | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Dysphagia | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Infections and infestations** | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) | 3 | (0.5) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) |
| Bronchitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Bronchopulmonary aspergillosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Diverticulitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Hepatitis E | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Pneumonia | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Septic arthritis staphylococcal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Staphylococcal infection | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Investigations** | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Subarachnoid haemorrhage | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Hyperglycaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | 4 | (0.6) | 1 | (0.2) | 5 | (0.4) | 6 | (1.0) | 0 | (0.0) | 6 | (0.5) |
| Arthritis | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) |
| Back pain | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Psoriatic arthropathy | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) | 4 | (0.6) | 0 | (0.0) | 4 | (0.3) |

| | Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | 4 | (0.6) | 0 | (0.0) | 4 | (0.3) | 10 | (1.6) | 4 | (0.6) | 14 | (1.1) |
| Breast cancer | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Breast cancer metastatic | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Clear cell renal cell carcinoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Diffuse large B-cell lymphoma | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Endometrial adenocarcinoma | | | | | | | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Invasive lobular breast carcinoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Leiomyosarcoma | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Metastatic carcinoma of the bladder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Non-Hodgkin's lymphoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Ovarian cancer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Papillary thyroid cancer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Prostate cancer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | 4 | (0.6) | 0 | (0.0) | 4 | (0.3) | 10 | (1.6) | 4 | (0.6) | 14 | (1.1) |
| Rectal adenocarcinoma | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 2 | (0.2) |
| **Nervous system disorders** | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 1 | (0.2) | 3 | (0.2) |
| Cerebral infarction | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Cerebrovascular accident | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Transient ischaemic attack | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.2) |
| Asphyxia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | 2 | (0.3) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) |
| Eczema | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Psoriasis | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.2) |
| Urticaria | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 0%を超える発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した 。
[1] 米国承認申請 (データカットオフ日：2016 年 4 月 15 日) までの進行中の延長試験のデータを用いた。
[2] 米国承認申請及び安全性最新報告のデータカットオフ日 (P010 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，P011 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日) までの延長試験の累積データを用いた。

[Source: 5.3.5.3-3], [Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 71]

#### 2.7.4.2.3.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

##### 2.7.4.2.3.5.1　事前に規定した有害事象

CRO から治験依頼者にデータを転送し，第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析の SUR 用に Tier 1 有害事象，判定で確定した複合心血管イベント，及び Tier 2 有害事象の要約表を作成した後，データベースに入力された一部の心血管判定評価項目が転送されていないことを治験依頼者が確認した。そこで，Tier 1 有害事象，判定で確定した複合心血管イベント，及び Tier 2 有害事象の要約表を更新して，削除されていた有害事象を含めた。更新された要約表の結果を，当初の米国承認申請の結果と共に，以下に要約した。

###### 2.7.4.2.3.5.1.1　第 III 相試験 - Tier 1 有害事象の概要（延長試験の安全性併合解析）

第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析において，1 件以上の Tier 1 有害事象が米国承認申請時点及び SUR 期間中（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに発現した被験者の要約を表 2.7.4-40 に示した。

米国承認申請時の Tier 1 有害事象の発現割合は全般的に低く，チルドラキズマブ 100 mg 群（22 例，3.5%）と 200 mg 群（21 例，3.4%）で同程度であった。特に注目すべき Tier 1 有害事象の発現割合は，全投与群で 0.0%～1.3%であった。高度の感染症，悪性腫瘍，NMSC，黒色腫皮膚癌，判定で確定した拡大 MACE，ISR，及び治験薬との因果関係を否定できない過敏症反応の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群と 200 mg 群で同程度であることが示された。過敏症反応が延長試験に発現した被験者の詳細を付録 2.7.4-58 に示した。

安全性最新報告のデータカットオフ日まで累積的に解析した結果，Tier 1 有害事象の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群（43 例，6.9%）と 200 mg 群（46 例，7.5%）同程度であった。特に注目すべき Tier 1 有害事象の発現割合は，全投与群で 0.0%～2.7%であった。高度の感染症，悪性腫瘍，NMSC，黒色腫皮膚癌，判定で確定した拡大 MACE，ISR，及び治験薬との因果関係を否定できない過敏症反応の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群と 200 mg 群でおおむね同程度であった。

第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析からは，結核も日和見感染も報告されなかった。悪性腫瘍の発現割合は低く（各群 1.6%），特に注目すべき悪性腫瘍のうち，発現割合が 0.5%を超えたものは報告されなかった。

第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析において，過敏症反応が発現した被験者の詳細を SUR [付録 2.7.4-89] に示した。重篤な感染症又は悪性腫瘍（黒色腫及び NMSC を含む）が発現した被験者の CIOMS は，当初の米国承認申請で報告された事象（更新済み）並びに米国承認申請以降に報告された有害事象も含めて 5.3.5.3-6 に示した。

**表 2.7.4-40　Tier 1 有害事象発現被験者の要約_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者**

| | BLA Application[1] | | Cumulative[2] | |
|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | N | (%) |
| **Subjects in Population** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 621 | | 620 | |
| MK-3222 200 mg | 616 | | 616 | |
| **With one or more Tier 1 Adverse Events** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 22 | (3.5) | 43 | (6.9) |
| MK-3222 200 mg | 21 | (3.4) | 46 | (7.5) |
| **With Severe Infections[a]** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 8 | (1.3) | 17 | (2.7) |
| MK-3222 200 mg | 8 | (1.3) | 12 | (1.9) |
| **With Malignancies[b]** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 5 | (0.8) | 10 | (1.6) |
| MK-3222 200 mg | 3 | (0.5) | 10 | (1.6) |
| **With Non-Melanoma Skin Cancer** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| MK-3222 200 mg | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) |
| **With Melanoma Skin Cancer** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| MK-3222 200 mg | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| **With Confirmed Extended MACE[c]** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 3 | (0.5) | 7 | (1.1) |
| MK-3222 200 mg | 2 | (0.3) | 10 | (1.6) |
| **With Injection Site Reactions** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 6 | (1.0) | 10 | (1.6) |
| MK-3222 200 mg | 7 | (1.1) | 13 | (2.1) |
| **With Drug Related Hypersensitivity Reactions** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| MK-3222 200 mg | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |

[a] 規制当局への報告義務がある重篤な有害事象の定義に合致する感染症，又は規制当局への報告義務のある重篤な有害事象として報告されたか否かに係わらず，抗生物質静脈内投与を要するすべての感染症と定義。
[b] 子宮頚部上皮内癌を除く。
[c] 拡大MACEには，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，不安定狭心症，冠動脈血管再建術，及び「心血管死」又は「突然死」と判定された心血管死を含む。
CI = 信頼区間，MACE = 主要心血管イベント
[1] 米国承認申請 (データカットオフ日：2016年4月15日) までの進行中の延長試験のデータを用いた。
[2] 米国承認申請及びSUR (データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日) までの延長試験の累積データを用いた。

[Source: 5.3.5.3-8: Table2.7.4:12], [Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 94]

#### 2.7.4.2.3.5.1.2　第 III 相試験 – 心血管イベントの判定（延長試験の安全性併合解析）

広範囲の心血管イベントの判定は，第 IIb 相（P05495 試験）及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）個別の外部委員会が実施した。判定の対象となる特に注目される全 SOC について詳細を記した判定委員会の規約を個々の CSR に記載した [5.3.5.1: p003, 5.3.5.1: p010，5.3.5.1: p011]。心血管評価項目は，MACE（非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，及び「心血管死」又は「突然死」と確定診断された心血管死），拡大 MACE（MACE，不安定狭心症，冠動脈血管再建術，蘇生処置が行われた心停止），並びに致死性及び非致死性血栓性／塞栓性／虚血性イベント（MACE，拡大 MACE，一過性虚血性脳卒中，肺塞栓症，末梢動脈血栓症／血栓塞栓症，及び静脈血栓症）であった。

第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析において，判定で確定した複合心血管イベントが米国承認申請時点で，また SUR のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの累積期間中に発現した被験者の概要を表 2.7.4-41 に示した。

米国承認申請時では，判定で確定した心血管イベント発現被験者は全体で 7 例（0.6%）であり，内訳はチルドラキズマブ 100 mg 4 例（0.6%），200 mg 3 例（0.5%）であった。判定で確定した心血管イベント発現被験者 7 例のうち，5 例は拡大 MACE イベントの一部である MACE イベント［急性心筋梗塞（2 例），脳血管発作，脳梗塞及び脳出血］を発現した。被験者 7 例全例の事象が，致死性又は非致死性血栓性／塞栓性／虚血性イベント（MACE／拡大 MACE イベント 5 件，及び深部静脈血栓症及び腸間膜動脈血栓症の 2 件）であった。

判定で確定した MACE／拡大 MACE イベント発現被験者 5 例の詳細を以下に示した。判定で確定した MACE／拡大 MACE イベント及び致死性又は非致死性血栓性／塞栓性／虚血性イベント発現被験者に関する CIOMS を 5.3.5.3-18 に示した。

動脈性高血圧，脊椎関節症，肩部痛，耳硬化症，及び鼓膜障害の既往歴がある 6[redacted] 歳白人男性被験者[redacted] で，重篤な有害事象である急性心筋梗塞が発現した。当該被験者は，P011 試験でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされ，当該投与を延長試験においても継続した。併用薬はアトルバスタチンカルシウム，ペリンドプリルエルブミン，ビソプロロール，及びチカグレロルであった。Day 747 に，被験者は心臓の負荷試験を受けた結果，正常であることが判明した。Day 769 に被験者は雪かきをしたところ，胸骨後胸痛を発現し，胸痛は間欠的に継続した。Day 771 に，被験者は再度胸骨後胸痛を愁訴したが，回復した。トロポニンは 0.012 ng/L（基準値）及び 0.035 ng/L（軽度上昇，0.034 ng/L）であった。ECG，胸部 X 線検査及び血管超音波検査を実施したところ，すべて正常であった。被験者は入院して，チカグレロル，アスピリン，ヘパリン，及びアトルバスタチンの投与を受けた。Day 773 に，被験者は血行再建術のために転院した。クレアチンキナーゼは 46 IU/L，冠動脈造影検査で，common core は正常，前室間動脈の狭窄率が 30%～40%，右冠状動脈の狭窄率が 85%であった。心臓の血行再建術が実施され，右冠動脈にステントが留置された。Day 775 に被験者は退院し，退院時診断は非 ST 上昇型心筋梗塞であった。重篤な有害事象である急性心筋梗塞は，治験薬との因果関係なしと治験責任（分担）医師により判定され，治験薬に対する措置は取られなかった。急性心筋梗塞は，盲検下の判定委員会によるレビューを受けた結果，自然発生した非致死性心筋梗塞と冠動脈血行再建であると判定された。

高血圧，脂肪肝，胆嚢ポリープ，腎結石症，及び腎嚢胞の既往歴があり，現喫煙者（35 箱年）の 5[redacted] 歳アジア人男性被験者[redacted] は，脳梗塞が原因の MACE イベント（非致死性虚血性脳卒中）であることが判定で確定した。併用薬についての報告はなかった。P010 試験の Part 1 の Day 1 に，当該被験者はプラセボ群に無作為割付けされたが，Part 2 にチルドラキズマブ 100 mg に再度無作為割付けされた。被験者は，Part 3 及び延長試験中も同一の投与を継続した。Day 741 に，被験者は脳梗塞（高度）を発症し，同日に入院した。同日に，被験者は覚醒直後に失語症を愁訴し，病院近隣の医師を受診したところ，理学的検査で左前頭葉の脳梗塞，左内頸動脈閉塞及び右内頸動脈高度狭窄が認められ，同日に経皮的経管血管形成術（PTA）+ステント留置並びに心電図検査を実施した。ECG は正常であった。最新報告では，PTA 及びステント留置の結果は，「血流回復」で

あった。失語症については改善傾向が認められた。Day 742 に，被験者は硫酸クロピドグレル（75 mg），アスピリン，ランソプラゾール及びロスバスタチンカルシウムの投与と，リハビリ治療を受けた。Day 743 に，脳血流シンチグラフィ検査を実施した結果，両側前頭葉の血流低下（左 > 右）が認められ，両側小脳半球の血流低下が疑われた。高度の血流低下の結果，左前頭葉の梗塞に至った。Day 775 に被験者は，失語症，右内頸動脈梗塞及び不眠症と診断され，治験薬の投与は継続し，後日追跡調査する予定で退院した。退院時の処方は，シロスタゾール錠 200 mg/日，アスピリン錠 100 mg/日，ボノプラザンフマル酸塩錠 20 mg/日，ロスバスタチンカルシウム錠 5 mg/日，ゾルピデム酒石酸塩錠 10 mg/日及びオルメサルタンメドキソミル 20 mg/日で，投与は Day 782 に開始された。脳梗塞（高度）及び右内頸動脈狭窄（高度）は，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できないと判定された。有害事象発現後の治験薬に対する措置は「なし」と報告されている。当該被験者は，ベース試験を完了し，延長試験を継続した。

関節症性乾癬，血中トリグリセライド増加，アトピー性皮膚炎，骨関節炎，及び痛風の既往歴がある 5[redacted] 歳白人男性被験者[redacted] で，重篤な有害事象である急性心筋梗塞が認められた。P010 試験において，被験者はチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされ，当該投与をベース試験をとおして継続し，さらに同一用量にて延長試験でも投与された。併用薬はセレコキシブ，アセトアミノフェン＋コデイン配合剤，葉酸，コンドロイチン硫酸ナトリウム＋ジメチルスルホン＋グルコサミン配合剤，ミネラルビタミン剤，海洋性オメガ 3 脂肪酸，フェノフィブラートであった。被験者は 3 箱年の喫煙癖を報告したが，喫煙年数は不明であった（元喫煙者）。被験者の報告によると，Day 470 に胸痛で覚醒し，その後意識を消失した。心肺蘇生法が開始された。救急医療の監視用モニターには心房細動が示された。電気ショックを 1 回行い，アミオダロン及び酸素を投与した。Day 470 には心臓カテーテル法も行い，ベアメタルステント（従来の金属ステント） 1 個，及び薬物溶出性ステント 3 個を留置した。Day 470 にクレアチンキナーゼ測定用に 3 回採血したところ，結果は 139（正常），796（上昇），819（上昇） であった。同日にトロポニン検査を 2 回行ったところ，結果は 0.03（正常）及び 12.06（上昇）であった。Day 470 の ECG では，心室細動，心房細動，コンバージョン後の正常洞調律が認められた。Day 472 の心エコー検査の結果，安静時左室駆出率は画像の目視検査で 60%と推定され，正常であった。Day 477 に退院し，Day 521 に急性心筋梗塞から回復した。Day 519 に心臓カテーテル法を左冠動脈に実施し，薬物溶出性ステントを段階的フォローアップインターベンションとして留置して，心筋梗塞後の左冠動脈回旋枝を治療した。これは心筋梗塞の増悪とは判断されなかった。治験責任（分担）医師は，重篤な有害事象である急性心筋梗塞を治験薬投与と因果関係なしと判定し，治験薬に対する措置を講じなかった。急性心筋梗塞を盲検下の判定委員会が審査した結果，蘇生処置が行われた心停止，非致死性急性心筋梗塞（自然発生 Type I 心筋梗塞），及び冠動脈血行再建（経皮冠動脈インターベンション，心筋梗塞）（判定で確定した MACE 及び判定で確定した血栓性／塞栓性／虚血性心血管イベント）と判定された。

腹部ヘルニア及び高血圧の既往歴があり，喫煙歴（元喫煙者，週 1 箱，喫煙期間不明），及び飲酒癖（週 1 回）を有し，肥満（BMI 34）と判断され，卵円孔開存症の可能性がある 4[redacted] 歳混血男性被験者[redacted] で，重篤な有害事象である脳血管発作が発現した。被験者はプラセボ群に無作為割付けされた。無作為割付け時（P010 試験）に併用薬は投与されていなかった。Day 56 にオルメサルタン投与を高血圧の治療薬として開始した。Day 86 にチルドラキズマブ 100 mg 群に再度無作為割付けされ，当該用量投与を延長試験を通じて受けた。Day 560 に左腕及び左脚の麻痺が発現した。病院に搬送された。左腕の麻痺は回復した。左脚に依然として弱い麻痺が残ったものの自宅退院した。Day 561 に左脚の麻痺で再入院した。頭部及び頸部の CT 血管造影検査は正常であった。アスピリン及びアトルバスタチンカルシウムを投与した。Day 561 に実施した MRI では，急性皮質下脳卒中と判明した。Day 562 に CT 血管造影検査を再度実施したところ，結果は正常であった。また皮質動脈の神経血管超音波検査の結果も正常であった。Day 563 の蛋白質染色結果は 1.13（単位の表示なし），凝固系蛋白質染色結果は 1.2（単位の表示な

し）であった。Day 566 の脳脊髄液検査の結果，血管炎も，くも膜下出血も認められなかった。Day 567 に実施した経胸壁心エコー検査は正常，経食道心エコー検査では右左シャントを伴う卵円孔開存症と判明した。治験責任（分担）医師の報告によると，卵円孔開存症の重症度は軽度で，治験薬との因果関係なしと判定された。脳血管発作の診断の下，Day 568 に退院した。治験責任（分担）医師の報告によると，脳血管発作は治験薬との因果関係を否定できず，治験薬投与中止に至った。脳血管発作は，盲検下の判定委員会の審査を受けた結果，非致死性虚血性脳卒中及び小動脈閉塞（ラクナ梗塞）（判定で確定した MACE，及び判定で確定した血栓性／塞栓性／虚血性心血管イベント）と判定された。

高血圧，右片麻痺，ピリン系アレルギー，赤血球増加症，及びγグルタミルトランスフェラーゼ増加の既往歴がある 5[redacted] 歳アジア人男性被験者[redacted] で，重篤な有害事象である脳出血が発現した。被験者は P010 試験でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされ，ベース試験及び延長試験をとおして同一用量にて投与を継続した。Day 561 に脳出血が発現して入院し，アドナ及びトランスアミンの注射を受けた。徴候及び症状は右片麻痺であった。Day 563～567 にビソノを，Day 568～576 にグリセオールを，それぞれ投与された。Day 572 の CT スキャンの結果，脳浮腫は持続するものの，血腫が吸収傾向にあることが判明した。Day 574 の CT スキャンでは，血腫は吸収されて，脳出血が改善したことが判明した。報告によると，Day 632 に当該重篤な有害事象から後遺症を伴って回復し，Day 636 に退院した。治験責任（分担）医師により，脳血管出血は治験薬投与と因果関係なしと判定され，治験薬に対する措置は講じられなかった。被験者は同意を撤回し，チルドラキズマブの最終投与日は Day 450 であった。盲検下の判定委員会による審査を受けた結果，脳出血は出血性脳卒中又は非致死性出血性変化（判定で確定した MACE，及び判定で確定した血栓性／塞栓性／虚血性心血管イベント）と判定された。

SUR のデータカットオフ日まで累積的に解析した結果，1 件以上の判定で確定した複合心血管イベントが発現した被験者の割合は，チルドラキズマブ 100 mg（8 例，1.3%）と 200 mg（12 例，1.9%）で同程度であった。判定で確定した複合心血管イベントが発現した計 20 例のうち，MACE，拡大 MACE，致死性又は非致死性血栓性／塞栓性／虚血性イベントが発現した被験者は，それぞれ 15 例（1.2%），17 例（1.4%），17 例（1.4%）であった。注目すべき所見として，チルドラキズマブ 200 mg 群の 1 例（被験者[redacted]）は，血行再建術を必要とした冠動脈狭窄が発現し，拡大 MACE イベントとしてのみ，計数されていたが，MACE イベントとしても，計数すべきであったことが挙げられた。延長試験が進行中であるため，本イベントは P011 試験の第 III 相延長試験の治験総括報告書で正確に報告する予定である。当該被験者の詳細は付録 2.7.4-90 に記載し，CIOMS は 5.3.5.3-18 に示した。

被験者[redacted] は，判定で確定した MACE イベントが発現して死亡したが，当該被験者の詳細は 2.7.4.2.3.2.1 項に示した。判定で確定した MACE イベントの発現が SUR 報告期間中に報告された残り 10 例の詳細は付録 2.7.4-90 に示した。判定で確定した MACE／拡大 MACE 及び致死性又は非致死性血栓性／塞栓性／虚血性イベントが発現した被験者の CIOMS は，米国承認申請で報告された事象（SUR 報告期間中に更新済み）及び SUR 報告期間中に報告された事象も含めて 5.3.5.3-18 に示した。

## 表 2.7.4-41　判定で確定した複合心血管イベント発現被験者_第 III 相延長試験の安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者

| | Application[1] | | | | | | Cumulative[2] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg | | MK-3222 20 0mg | | MK-3222 100/200 mg | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | MK-3222 100/200 mg | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population† | 621 | | 616 | | 1,237 | | 620 | | 616 | | 1,236 | |
| with one or more confirmed composite adjudicated CV events[a] | 4 | (0.6) | 3 | (0.5) | 7 | (0.6) | 8 | (1.3) | 12 | (1.9) | 20 | (1.6) |
| with no confirmed composite adjucated CV events | 617 | (99.4) | 613 | (99.5) | 1,230 | (99.4) | 612 | (98.7) | 604 | (98.1) | 1,216 | (98.4) |
| **Confirmed CV Eventsb** | **4** | **(0.6)** | **3** | **(0.5)** | **7** | **(0.6)** | **8** | **(1.3)** | **12** | **(1.9)** | **20** | **(1.6)** |
| MACE[c] | 3 | (0.5) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 7 | (1.1) | 8 | (1.3) | 15 | (1.2) |
| Extended MACE[d] | 3 | (0.5) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 7 | (1.1) | 10 | (1.6) | 17 | (1.4) |
| Fatal or non-fatal thrombotic embolic/ischemic CV events[e] | 4 | (0.6) | 3 | (0.5) | 7 | (0.6) | 5 | (0.8) | 12 | (1.9) | 17 | (1.4) |

† 治験薬投与を1回以上受けた被験者 (実際に受けた治療法どおりの被験者)。
a 判定で確定したMACE，拡大MACE，及び致死性又は非致死性血栓性／塞栓性／虚血性心血管イベントを含む。
b 被験者は，各カテゴリーで1回のみ計数した。同一の被験者が異なるカテゴリーで計数された場合もある。
c 非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，及び「心血管死」又は「突然死」と確定診断された心血管死を含む。
d 非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，不安定狭心症，冠動脈血行再建術，蘇生処置が行われた心停止，及び「心血管死」又は「突然死」と確定診断された心血管死を含む。
e 以下の致死性及び非致死性イベントを含む：急性心筋梗塞，虚血性脳卒中，不安定狭心症，冠動脈血行再建術，一過性虚血性脳卒中，肺塞栓症，末梢動脈血栓症／血栓塞栓症，静脈血栓症，蘇生処置が行われた心停止，「心血管死」又は「突然死」と確定診断された心血管死。
CV = 心血管，MACE = 主要心血管イベント
1 米国j承認申請 (データカットオフ日：2016年4月15日) までの進行中の延長試験のデータを用いた。
2 米国承認申請及びSUR (データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日) までの延長試験の累積データを用いた。
[Source: 5.3.5.3-8: Table2.7.4:13], [Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 105]

#### 2.7.4.2.3.5.1.3　第 III 相試験 – Tier 2 有害事象の概要（延長試験の安全性併合解析）

第 III 相試験延長試験の安全性併合解析において，1 件以上の Tier 2 有害事象が米国承認申請時点及び SUR のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの累積期間中に発現した被験者の要約を表 2.7.4-42 に示した。特に注目すべき Tier 2 有害事象を，Tier 1 以外の有害事象で，1 つ以上の投与群でカットオフ値である発現割合 1%を満たす有害事象とした。有害事象のすべての集約尺度を Tier 2 として処理した（1 件以上の有害事象，治験薬との因果関係を否定できない有害事象，重篤な有害事象，治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象，死亡，治験中止に至った有害事象，治験中止に至った重篤な有害事象，治験中止に至った治験薬との因果関係を否定できない有害事象，及び治験中止に至った治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象）。さらに，判定で確定した MACE 及び判定で確定した血栓性／塞栓性／虚血性心血管イベントも Tier 2 有害事象と判定した。

米国承認申請時では，Tier 2 有害事象の全般的発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群（64.3%）と 200 mg 群（64.6%）で同程度であった。特に注目すべき Tier 2 有害事象の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群と 200 mg 群でおおむね類似し，重篤な有害事象，治験薬との因果関係を否定できない有害事象，治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象，死亡，治験中止に至った有害事象，治験中止に至った重篤な有害事象，治験中止に至った治験薬との因果関係を否定できない有害事象，治験中止に至った治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象，判定で確定した MACE，判定で確定した血栓性／塞栓性／虚血性心血管イベント，及び比較的よくみられる有害事象又は SOC（1 つ以上の投与群で発現割合が 1%以上と定義）の発現割合についても，チルドラキズマブ 100 mg 群と 200 mg 群で同程度であった。

安全性最新報告のデータカットオフ日まで累積的に解析した結果，第 III 相試験の延長試験の安全性併合解析における Tier 2 有害事象の全般的発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群（76.5%）と 200 mg 群（77.9%）で同程度であった。特に注目すべき Tier 2 有害事象の発現割合は，100 mg 群と 200 mg 群でおおむね類似し，重篤な有害事象，治験薬との因果関係を否定できない有害事象，治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象，死亡，治験中止に至った有害事象，治験中止に至った重篤な有害事象，治験中止に至った治験薬との因果関係を否定できない有害事象，治験中止に至った治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象，判定で確定した MACE，判定で確定した血栓性／塞栓性／虚血性心血管イベント，及び比較的よくみられる有害事象又は SOC（1 つ以上の投与群で発現割合が 1%以上と定義）の発現割合についても，チルドラキズマブ 100 mg 群と 200 mg 群で同程度であった。

注目すべき所見として，チルドラキズマブ 200 mg 群の 1 例（被験者[redacted]）は，血行再建術を必要とした冠状動脈狭窄が発現し，拡大 MACE イベントとしてのみ，計数されていたが，MACE イベントとしても，計数すべきであったことが挙げられた。延長試験が進行中であるため，本イベントは P011 試験の第 III 相延長試験の治験総括報告書で正確に報告する予定である。当該被験者の詳細は付録 2.7.4-90 に記載し，CIOMS は 5.3.5.3-18 に示した。

**表 2.7.4-42　Tier 2 有害事象発現被験者の概要_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者**

| | BLA Application[1] | | Cumulative[2] | |
|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | N | (%) |
| **Subjects in Population** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 621 | | 620 | |
| MK-3222 200 mg | 616 | | 616 | |
| **With Any Adverse Events** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 399 | (64.3) | 474 | (76.5) |
| MK-3222 200 mg | 398 | (64.6) | 480 | (77.9) |
| **With Any Serious Adverse Events** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 46 | (7.4) | 89 | (14.4) |
| MK-3222 200 mg | 31 | (5.0) | 75 | (12.2) |
| **With Any Drug-Related Adverse Events** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 92 | (14.8) | 111 | (17.9) |
| MK-3222 200 mg | 102 | (16.6) | 117 | (19.0) |
| **With Any Serious Drug-Related Adverse Events** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 11 | (1.8) | 15 | (2.4) |
| MK-3222 200 mg | 2 | (0.3) | 6 | (1.0) |
| **Who Died** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 2 | (0.3) | 3 | (0.5) |
| MK-3222 200 mg | 1 | (0.2) | 2 | (0.3) |
| **Discontinued[a] Due to Adverse Events** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 13 | (2.1) | 22 | (3.5) |
| MK-3222 200 mg | 3 | (0.5) | 13 | (2.1) |
| **Discontinued Due to Serious Adverse Events** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 7 | (1.1) | 14 | (2.3) |
| MK-3222 200 mg | 0 | (0.0) | 10 | (1.6) |
| **Discontinued Due to Drug-Related Adverse Events** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 8 | (1.3) | 10 | (1.6) |
| MK-3222 200 mg | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) |
| **Discontinued Due to Serious and Drug-Related Adverse Events** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 5 | (0.8) | 7 | (1.1) |
| MK-3222 200 mg | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| **With Confirmed MACE** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 3 | (0.5) | 7 | (1.1) |
| MK-3222 200 mg | 2 | (0.3) | 8 | (1.3) |
| **With Confirmed Thrombotic/Embolic/Ischemic Cardiovascular Events** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 4 | (0.6) | 5 | (0.8) |
| MK-3222 200 mg | 3 | (0.5) | 12 | (1.9) |
| **With Commonly Occurring[b] Adverse Events or System Organ Classes** | | | | |
| MK-3222 100 mg | 290 | (46.7) | 412 | (66.5) |
| MK-3222 200 mg | 273 | (44.3) | 399 | (64.8) |

a 治験薬投与中止
b 1 回以上投与された被験者の 1%以上の発現と定義
CI = 信頼区間，MACE = 主要心血管イベント
1 米国承認申請 (データカットオフ日：2016 年 4 月 15 日) までの進行中の延長試験のデータを用いた。
2 米国承認申請及び SUR (データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日) までの延長試験の累積データを用いた。
[Source: 5.3.5.3-8: Table2.7.4:14] [Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 99]

#### 2.7.4.2.3.5.2　臨床的に注目すべき事象

過量投与，肝機能検査値上昇所見（AST 又は ALT が ULN の 3 倍以上増加，総ビリルビンが ULN の 2 倍以上増加，かつ ALP が ULN の 2 倍未満），抗生物質の静脈内投与を要するが重篤な基準に適合しない感染症，及び救急外来の受診を要するが重篤な基準に適合しない高血圧を 2.7.4.2.2.5.2 項に定義したとおり，ECI と判定した。延長試験に発現した ECI についての CIOMS を 5.3.5.3-18 に示した。

##### 2.7.4.2.3.5.2.1　第 III 相試験 – 肝機能検査値増加所見（延長試験の安全性併合解析）

延長試験の安全性併合解析では，肝機能検査値増加所見が ECI の基準（AST 又は ALT が ULN の 3 倍以上増加，総ビリルビンが ULN の 2 倍以上増加，かつ ALP が ULN の 2 倍未満）に該当した被験者は認められなかった [付録 2.7.4-40]。

##### 2.7.4.2.3.5.2.2　第 III 相試験 – 過量投与（延長試験の安全性併合解析）

延長試験の安全性併合解析では，偶発的過量投与が SUR のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに発現した被験者は認められなかった。

##### 2.7.4.2.3.5.2.3　第 III 相試験 – 抗生物質の静脈内投与を要する非重篤な感染症（延長試験の安全性併合解析）

第 III 相試験延長試験の安全性併合解析では，米国承認申請時に 3 例（全例が P010 試験）で抗生物質静脈内投与を要する非重篤な感染症が認められた [表 2.7.4-43]。チルドラキズマブ 100 mg の被験者 1 例（被験者[redacted]）で Day 759 に副鼻腔炎が発現した。当該事象の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係なしと判定された。チルドラキズマブ 200 mg 群の 1 例（被験者[redacted]）で，Day 710 にインフルエンザ様疾患が発現した。当該事象の重症度は軽度であり，治験薬との因果関係なしと判定された。両例共に，治験薬の用量は変更されなかった。両事象は，ECI 基準どおりに，抗生物質の静脈内投与を受けており，転帰は回復と報告された。

チルドラキズマブ 200 mg 群の被験者 1 例（被験者[redacted]）で Day 873 に，肺炎が発現した。当該事象の重症度は中等度であり，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された。治験薬の投与は中止され，当該事象の転帰は未回復と報告された。

第 III 相試験延長試験の安全性併合解析では，米国承認申請後に抗生物質の静脈内投与を要する非重篤な感染症が P011 試験の 1 例に発現した。チルドラキズマブ 100 mg 群の 1 例（被験者[redacted]）には蜂巣炎が発現した。当該事象の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係なしと判定された。

## 表 2.7.4-43　抗生物質の静脈内投与を要する非重篤な感染症を発現した被験者の一覧表_第 III 相試験：延長試験の安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者

| Site Number | Subject ID | Onset Treatment | Rel Day of Onset† | Adverse Event | Intensity | Serious | Related | Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trial Number = 3222-010** | | | | | | | | | |
| 0117 | [redacted] | MK-3222 100 mg | 759 | Sinusitis | Moderate | N | Not Related | Dose Not Changed | Recovered/Resolved |
| 1108 | [redacted] | MK-3222 200 mg | 710 | Influenza like illness | Mild | N | Not Related | Dose Not Changed | Recovered/Resolved |
| 8126 | [redacted] | MK-3222 200 mg | 873 | Pneumonia | Moderate | N | Related | Drug Withdrawn | Not Recovered/Not Resolved |
| **Trial Number = 3222-011** | | | | | | | | | |
| 1164 | [redacted] | MK-3222 100 mg | 1016 | Cellulitis | Moderate | N | Not Related | Dose Not Changed | Recovered/Resolved |

取られた措置：None = 用量変更なし，Reduced = 用量減量，Interrupted = 投与中断，Discontinued = 投与中止，Increased = 用量増量，N/A = 該当せず
転帰：Resolved = 回復，Resolving = 軽快，Sequelae = 回復したが後遺症あり，Not resolved = 未回復
Related：治験責任(分担)医師が判定した有害事象と治験薬の因果関係
†ベース試験の開始時点を基準とする。
注釈：第 II 相試験 (P003) の場合，旧式データベースにおける有害事象の「措置／転帰」欄での「none」は「not applicable」とし，「Additional Medication, Hospitalization, Disability, Death or Therapeutic Procedure (追加治療，入院，障害，死亡，又は治療手順)」は「空欄」とした。第 III 相試験 (P010 及び P011) の場合，「措置／転帰」欄の「not applicable」は，治験薬が投与されていない状況下の有害事象，又は治験薬の初回投与前に発現した有害事象に用いられた。「措置／転帰」欄の「none」は，追跡調査期間中に発現した有害事象，有害事象が発現していない状況下の過量投与，又は治験薬に変更がない場合に用いた。
[Source: 5.3.5.3-8: Table 2.7.4: 16], [Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 109]

#### 2.7.4.2.3.5.2.4 第 III 相試験 - 救急外来の受診を要する高血圧（延長試験の安全性併合解析）

第 III 相試験延長試験中に救急外来の受診を要する高血圧が発現した被験者は認められなかった（SUR のデータカットオフ日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

### 2.7.4.2.4 予期される有害事象／因果関係の否定できない有害事象

安全性評価手順書では，「予期される有害事象」とは治験薬が投与された際に生じる（投与量は問わない）有害事象で，治験依頼者による入手可能なデータの評価に基づいて治験薬との因果関係を示唆する根拠がある有害事象と定義される。治験薬概要書（IB）の安全性情報（RSI）には，治験薬の開発中核安全情報である予期される有害事象又は市販薬の添付文書の予期される有害事象の一覧表が記載されており，治験依頼者は手順書に基づいてこの IB の RSI を作成・維持する取り組みを行っている。治験薬の有害事象の expectedness（予測性）及び発現頻度の決定は，プロジェクトの統計担当者により作成される標準の IB，RSI で要求されている非盲検下の累積臨床試験データのレビュー及び評価に基づいている。安全性及びリスクマネジメント担当医師及び臨床ディレクターが，手順書に規定される「有害事象の予測性を判定するためのガイダンス」，及び医学的判断に基づいて入手可能な安全性データを検討し，IB の RSI に追加又は削除すべき予期される有害事象用語を決定する。また，安全性及びリスクマネジメント担当医師及びリスクマネジメント安全性チームにより入手可能なデータの中で最も代表的であると決定されたデータセットに基づいた発現頻度カテゴリーを決定する。

以上の方法は，米国食品医薬品局（FDA）の「Guidance for Industry: Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format（2006）」に記載されている方法と一致し，また副作用の定義（「有害事象の発現と薬物の使用との間に因果関係があると判断する何らかの証拠がある有害事象」）は，先に述べた予期される有害事象の定義と類似する。当該ガイダンスでは更に，因果関係があるとする根拠の有無は，判定に係わる問題であり，以下のような因子に基づくと記載されている。

- 報告頻度
- 当該薬剤での有害事象発現割合がプラセボの発現割合を超えるか否か
- 用量反応の程度
- 有害事象が当該薬剤の薬理作用とどの程度一致するか
- 薬物曝露時期に対する有害事象発現時期
- 有害事象発現後の投与中止及び再投与の有無
- 当該有害事象が類似薬により生じることが既知であるか否か

このようなプロセスはある特定の事象を因果関係の否定できない有害事象としてチルドラキズマブの添付文書に記載するか否かに係わる治験依頼者の論理的根拠となる。申請者は，第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析（ASaT）から以下のような 3 種類の表を集計した：1）チルドラキズマブ投与群で発現割合 ≥ 1%，かつプラセボ群より高い発現割合の有害事象発現例数及び割合 [表 2.7.4-44]；2）チルドラキズマブ投与群で発現割合 < 1%，及びプラセボ群より高い発現割合の有害事象発現例数及び割合 [付録 2.7.4-41]；3）重篤な有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）[表 2.7.4-19]。

第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析で 1 つ以上のチルドラキズマブ投与群で発現割合 ≥ 1%でプラセボより高い発現割合の有害事象において [表 2.7.4-44]，チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群で最も多くみられた特に注目すべき有害事象は，鼻咽頭炎，頭痛，疲労，上気道感染，咳嗽，下痢，副鼻腔炎，注射部位疼痛，背部痛，胃腸炎，悪心及び浮動性めまいであった。これらの事象は，プラセボ対照安全性併合解析のチルドラキズマブ投与被験者とプラセボ投与被験者で当該事象の発現頻度の類似性を踏まえて，治験依頼者により医学的判断に基づいて予期される有害事象／因果関係の否定できない有害事象と判定できるか否か（チルドラキズマブとの因果関係の可能性を示唆する証拠があるか否かについて），これらの発現頻度の相対的な差が曝露期間で調整したベース試

験の併合データでも認められた，又は更に顕著に認められたか否か，当該事象が非特異的で多因子による可能性がある，又は別の原因による可能性があるか否か，及び因果関係がチルドラキズマブの推定される作用機序に基づいて妥当であるか否かを考慮して検討された。

**表 2.7.4-44　有害事象発現被験者（1 つ以上のチルドラキズマブ投与群で発現割合 ≥ 1%，かつプラセボ群より高い発現割合）**
**第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボ対照安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者**

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | エタネルセプト50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計 | 355 | | 705 | | 708 | | 313 | |
| 1件以上の有害事象を発現した被験者数 | 191 | (53.8) | 340 | (48.2) | 339 | (47.9) | 169 | (54.0) |
| 有害事象を発現しなかった被験者数 | 164 | (46.2) | 365 | (51.8) | 369 | (52.1) | 144 | (46.0) |
| **眼障害** | **2** | **(0.6)** | **8** | **(1.1)** | **9** | **(1.3)** | **2** | **(0.6)** |
| **胃腸障害** | **19** | **(5.4)** | **43** | **(6.1)** | **50** | **(7.1)** | **21** | **(6.7)** |
| 下痢 | 5 | (1.4) | 13 | (1.8) | 9 | (1.3) | 4 | (1.3) |
| 悪心 | 3 | (0.8) | 7 | (1.0) | 11 | (1.6) | 1 | (0.3) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | | | | | | | | |
| 疲労 | 6 | (1.7) | 17 | (2.4) | 7 | (1.0) | 4 | (1.3) |
| 注射部位疼痛 | 3 | (0.8) | 10 | (1.4) | 9 | (1.3) | 10 | (3.2) |
| **感染症および寄生虫症** | **78** | **(22.0)** | **160** | **(22.7)** | **153** | **(21.6)** | **74** | **(23.6)** |
| 胃腸炎 | 4 | (1.1) | 8 | (1.1) | 13 | (1.8) | 6 | (1.9) |
| 鼻咽頭炎 | 29 | (8.2) | 77 | (10.9) | 64 | (9.0) | 36 | (11.5) |
| 副鼻腔炎 | 5 | (1.4) | 11 | (1.6) | 12 | (1.7) | 1 | (0.3) |
| 上気道感染 | 10 | (2.8) | 13 | (1.8) | 21 | (3.0) | 5 | (1.6) |
| **臨床検査** | **13** | **(3.7)** | **26** | **(3.7)** | **17** | **(2.4)** | **7** | **(2.2)** |
| **代謝および栄養障害** | **4** | **(1.1)** | **10** | **(1.4)** | **9** | **(1.3)** | **2** | **(0.6)** |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **23** | **(6.5)** | **44** | **(6.2)** | **59** | **(8.3)** | **19** | **(6.1)** |
| 背部痛 | 4 | (1.1) | 9 | (1.3) | 11 | (1.6) | 4 | (1.3) |
| **神経系障害** | **21** | **(5.9)** | **49** | **(7.0)** | **57** | **(8.1)** | **27** | **(8.6)** |
| 浮動性めまい | 0 | (0.0) | 5 | (0.7) | 10 | (1.4) | 6 | (1.9) |
| 頭痛 | 13 | (3.7) | 26 | (3.7) | 30 | (4.2) | 15 | (4.8) |
| **精神障害** | **3** | **(0.8)** | **13** | **(1.8)** | **14** | **(2.0)** | **5** | **(1.6)** |
| **腎および尿路障害** | **5** | **(1.4)** | **10** | **(1.4)** | **7** | **(1.0)** | **1** | **(0.3)** |
| **生殖系および乳房障害** | **2** | **(0.6)** | **8** | **(1.1)** | **7** | **(1.0)** | **1** | **(0.3)** |

| | プラセボ | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | エタネルセプト50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **18** | **(5.1)** | **33** | **(4.7)** | **40** | **(5.6)** | **19** | **(6.1)** |
| 咳嗽 | 8 | (2.3) | 13 | (1.8) | 18 | (2.5) | 5 | (1.6) |

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 125]

当該評価に基づき，チルドラキズマブの予期される有害事象／因果関係の否定できない有害事象と判定される可能性が高いものは，下痢，注射部位疼痛，背部痛，胃腸炎，悪心及び浮動性めまいであった [付録 2.7.4-54]。残りの事象は，因果関係の否定できない有害事象と判定するには根拠が不十分であると判断された。鼻咽頭炎，副鼻腔炎及び上気道感染といった感染性事象，及び疲労，頭痛及び咳嗽といった非特異的かつ潜在的に多因子の事象について第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析で認められた発現割合は，チルドラキズマブ投与群とプラセボ群で同程度であると判断され，また曝露期間で調整したベース試験の併合データから得られた長期データからも，因果関係は裏付けられなかった。

第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析において，チルドラキズマブ群で発現割合 < 1%かつプラセボより高い発現割合の有害事象発現割合も評価し [付録 2.7.4-41]，発現割合が低い因果関係の否定できない有害事象を検討した。総合的に腹痛（報告された発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.7%，0.4%，0.6%）及び上腹部痛（それぞれ 0.3%，0.6%，0.0%）は，因果関係の否定できない有害事象の可能性があると判定された。さらに重篤なリンパ浮腫（報告された発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.0%，0.1%，0.0%）も，因果関係の否定できない有害事象の可能性があると判定された。当該事象は第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析の 1 例においてのみ報告されたが，重篤であり入院時期が治験薬投与開始時期と一致した。当該報告についての詳細を 5.3.5.1: p003 に示した。20[redacted] 年に「静脈怒張の手術」歴がある 4[redacted] 歳男性被験者において，治験薬初回投与 3 日後に両脚に腫脹が認められ，その 4 日後に診断入院した。ECG，左下肢及び胸部の X 線検査並びに，腹部及び深部静脈系の超音波検査等の評価では，該当する病理学的所見は認められなかった。また非特異的臨床検査結果も陰性であった。検査結果から深部静脈血栓症ではないと考えられ，炎症が進行する徴候は認められなかった。被験者は入院後翌日には退院したが，退院時点においても，両脚の腫脹は継続して認められた。被験者には治験薬を再投与せず，被験者は治験を中止した。その後，前回の退院から 3 週間後に，リンパ浮腫及び乾癬の治療のために再入院した。その時点に実施したカラーデュプレックス超音波検査で，リンパ浮腫，動脈怒張，及び鼠径リンパ節腫大が認められた。リンパ浮腫は，弾性ストッキングの着用で改善し始め，約 10 日後に退院した。当該事象は，治験責任（分担）医師により，治験薬との関連があるかもしれないと判定された。曝露期間で調整したベース試験の安全性併合解析では，リンパ浮腫が，チルドラキズマブ 200 mg 群で更に 2 件（100 人年当たり 0.32）認められたが（両例共に非重篤），それに対して 100 mg 群及びプラセボ群では全く認められなかった。当該事象発現時期は，1 例では Day 345，他の 1 例では報告されなかった。両例共に，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析において，1 つ以上のチルドラキズマブ投与群で発現割合 < 1%かつプラセボ群より高頻度に発現したその他の事象を検討した結果，現時点で治験依頼者によりチルドラキズマブと因果関係の否定できない有害事象と判定された重篤又は非重篤な有害事象はこれ以上は認められなかった。当該レビューは，特に急性膵炎，肝機能検査値上昇，肝線維症，脂肪肝，肝炎，薬物過敏症，喉頭蓋炎及び腎不全等，他の薬剤との因果関係のあることが既知の事象を対象に行われた。

重篤な急性膵炎 1 件が，高脂血症などの既存の医学的リスク因子を有するチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされた被験者（被験者[redacted]）[5.3.5.1: P010] で認められ，当該事象は治験薬との因果関係なしと判定された。ベース試験の安全性併合解析において，これ以外に急性膵炎の症例は報告されなかった。非重篤な肝機能検査値上昇が，チルドラキズマブ 100 mg 群の被験者 2 例で認められた。飲酒癖がある被験者 1 例（被験者[redacted]）[5.3.5.1: p010] における ECI は，治験依頼者による判定で，DILI の基準に適合しないことが判明したことから，「肝機能検査値上昇」に評価が下げられた。治験依頼者は当該事象が慢性エタノール曝露に関連するものであり，治験薬との因果関係なしと判定した。他の 1 例（被験者[redacted]）[5.3.5.1: p010] では，肝機能検査値増加（総ビリル

ビン増加が併発しなかったことから，DILI 基準に適合しなかった）はイソニアジド曝露に起因し，治験薬との因果関係なしと判定された。19[redacted] 年から間欠的アルコール依存症の既往歴を持つチルドラキズマブ 100 mg 群の被験者（被験者[redacted]）[5.3.5.1: p010] で，肝線維症が報告された。スクリーニング来院時に当該疾患は活動性であった。インスリン抵抗性及びアルコール乱用の既往歴がある 100 mg 群の他の 1 例（被験者[redacted]）では，致死的な有害事象である脂肪性肝炎 [5.3.5.1: p011] 及びアルコール性心筋症が発現したが，治験薬との因果関係なしと判定された。200 mg 群で報告された脂肪肝（被験者[redacted] 及び[redacted]）[5.3.5.1: p011]，肝腫大（被験者[redacted]）[5.3.5.1: p011] 及び肝炎は非重篤な有害事象であり，治験薬との因果関係なしと判定された。200 mg の被験者 1 例（被験者[redacted]）[5.3.5.1: p010] で重篤な喉頭蓋炎が発現した。当該事象は治験薬投与開始から数ヵ月後に発現し，アレルギーではなく感染性の事象であり，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できない事象と判定されたが，感染症との関連性もあると判断された。冠動脈疾患の治療のため入院していた 200 mg 群の被験者（被験者[redacted]）[5.3.5.1: p010] において，退院診断で血行再建術後の代表的合併症である非重篤な腎不全が認められた。臨床的意義のある腎機能検査値異常について報告はなかった。当該被験者は，高血圧及び高脂血症といった腎不全のリスク因子を有しており，当該事象は治験薬との因果関係なしと判定された。さらに，アルコール乱用の既往歴，スクリーニング時にケトン尿，Day 1 に血中ブドウ糖増加及び尿糖，Day 15 に GGT 増加が認められた 6[redacted] 歳被験者（被験者[redacted]）[5.3.5.1: p003] は，Day 46 に原因不明で死亡した。当該死亡は治験薬との因果関係なしと判定された。治験依頼者は入手可能な根拠に基づいて上述のいずれの事象についてもチルドラキズマブとの因果関係なしと判断した。

1 つ以上のチルドラキズマブ投与群で発現割合 < 1%かつプラセボより高頻度に発現した有害事象には，1）有害事象全体のカテゴリーに意義のある不均衡を生じさせない Tier 1 有害事象，2）チルドラキズマブの作用機序に基づき因果関係の可能性はないと判断される，及び／又はベース試験安全性併合解析に意義のある不均衡を生じさせない孤発的で非重篤な有害事象，3）別の原因の可能性により治験薬との因果関係はないと判断される有害事象，4）報告された有害事象用語が因果関係を判定するには十分ではないと判断された有害事象などがあった。

#### 2.7.4.2.5 有害事象の詳細

ベース試験中に発現した死亡，重篤な有害事象（重篤な感染症を含む），悪性腫瘍，TB [CIOMS]，薬剤性過敏症反応及び判定で確定した拡大 MACE イベントの詳細を個々の CSR に示した [5.3.3.2: p001，5.3.3.1: p004，5.3.3.3: p007，5.3.3.4: p009，5.3.5.1: p003，5.3.5.1: p010，5.3.5.1: p011]。

ベース試験及び延長試験で発現した過敏症反応をそれぞれ付録 2.7.4-57 及び付録 2.7.4-58 に示した。

延長試験で発現した重篤な有害事象及び ECI（過量投与，肝機能検査値上昇，抗生物質投与を要する感染症及び救急外来の受診を要する高血圧）の CIOMS を 5.3.5.3-18 に示した。

### 2.7.4.3　臨床検査値の評価

#### 2.7.4.3.1 第 I 相試験

第 I 相試験プロトコールで規定された投与前後の時点に生化学的検査／血液学的検査及び尿検査パネル等の臨床検査を実施した。第 I 相試験では臨床検査安全性データの併合解析は実施しなかった。プロトコールで規定されている場合には臨床検査安全性データの記述的な要約を CSR に記載した。各治験の臨床検査値の変動に臨床的意義のある傾向は認められなかった [5.3.3.1: p004，5.3.3.1: p005，5.3.3.3: p007，5.3.3.2: p001，5.3.3.4: p009]。臨床検査値の有害事象を 2.7.4.2 項に示した。

#### 2.7.4.3.2 第 IIb 相及び第 III 相試験

ベース試験の安全性併合解析においてチルドラキズマブを反復投与した被験者で認められた臨床検査値のベースラインからの変動を，生化学検査値は付録 2.7.4-42，血液学的検査値は付録 2.7.4-43，尿検査値は付録 2.7.4-44 に示した。尿検査は少数の被験者において実施した（PP，ディップスティック尿検査陽性の場合に実施）。第 IIb 相及び第 III 相試験でも臨床検査値の評価をさまざまな時点で実施した。第 III 相試験では，来院スケジュールが第 IIb 相試験と異なったことから，経時的な結果を比較するために，第 IIb 相及び第 III 相試験で共通の来院日の臨床検査値のみを評価した。第 IIb 相（P05495 試験）及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）のベース試験の共通の臨床検査値測定時点は 0，4 週，12/16 週［12 週（P010 及び P011 試験），16 週（P05495 試験）］，28 及び 52 週であった [表 2.7.4-4]。ベースラインを治験薬初回投与前の最終測定値とした。

全般的に第 IIb 相及び第 III 相試験の併合解析では，チルドラキズマブ群，プラセボ群，及びエタネルセプト群では臨床検査値（血液生化学的検査値，血液学的検査値，及び尿検査値）に臨床的意義のある変動は認められなかった。同様の所見を個々の治験の CSR に報告した [5.3.5.1: p003，5.3.5.1: p010，5.3.5.1: p011]。

臨床検査値の基準値及び臨床的意義のある変動の有無を判断する閾値を含む臨床検査値のシフトテーブルを示し，臨床検査での異常所見は一覧表に示した。臨床検査異常値の臨床的意義 の有無は治験責任（分担）医師が評価した。臨床検査異常値は，メディカルモニターがモニタリングの一環としてレビューし，臨床的意義のある可能性のある臨床検査値を認めた場合には，実施医療機関に対しクエリーを発行した。

ベースラインから最悪値までを踏まえた臨床検査値の変動を 5 種類の併合解析別（第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析，第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析，PASI 部分レスポンダーにおける増量安全性併合解析，ベース試験の安全性併合解析―継続投与，及び第 III 相試験延長試験安全性併合解析）に，血液生化学的検査については 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 142, 143, 144, 145 and 146，血液学的検査については 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 147, 148, 149, 150 and 151 に示した。

臨床検査異常値の一覧を，第 IIb 相及び第 III 相試験ベース試験の安全性併合解析の被験者については 5.3.5.3-19，第 III 相延長試験の併合解析の被験者については 5.3.5.3-21 に示した。

### 2.7.4.4　バイタルサイン，身体所見，及び安全性に関連する他の観察項目

#### 2.7.4.4.1 第 I 相試験

第 I 相試験では血圧，脈拍数及び口腔体温について臨床的意義のある変動は認めなかった。治験責任（分担）医師から，バイタルサインに関連した有害事象は報告されなかった。

血中濃度と QTc（脈拍数で補正した QT 間隔）との関連性についての第 I 相試験併合解析で，チルドラキズマブを広範囲の用量にて皮下及び静脈内投与した結果，QTc 延長の証拠は認められなかった（乾癬患者を対象とした P05382 試験，健康成人を対象とした P05661，P05776，及び P06306 試験）[2.7.2.4.2 項]。当該解析の対象被験者 192 例のうち，Fridericia 法で補正した QT（QTcF）間隔が臨界値 500 ms を超えた被験者，又は QTcF 間隔のベースラインからの変動（ΔQTcF）が 60 ms を超えた被験者は 1 例もなかった。当該解析から，チルドラキズマブ曝露は QTcF 間隔延長に対して統計学的に有意な又は臨床的意義のある影響はなかった。

#### 2.7.4.4.2 第 IIb 相及び第 III 相試験

第 IIb 相及び第 III 相試験ベース試験の安全性併合解析における，バイタルサイン及び ECG 所見のベースラインからの変動をそれぞれ付録 2.7.4-45，付録 2.7.4-46 に示した。当該試験では，被験者は治験のパートが変わると再度無作為化されるため，バイタルサイン及び ECG 所見のベースラインからの変動について同一投与に継続して曝露された 4 群についてのみ要約した。バイタルサインでは，拡張期血圧，収縮期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温を測定した。3 試験では来院スケジュールが異なったことから，経時的な結果を比較するために，第 IIb 相と第 III 相試験で共通の来院日の測定結果についてのみ評価を行った。第 IIb 相（P05495 試験）と第 III 相試験（P010 及び P011 試験）のベース試験中の共通の測定時点は，バイタルサインは 0，4，8，12，16，28，40，及び 52 週，ECG では 0，4，12，28 及び 52/64 週であった [表 2.7.4-4]。

全般的に，第 IIb 相及び第 III 相試験の併合解析では，チルドラキズマブ群，プラセボ群，及びエタネルセプト群において，ECG パラメータ，拡張期又は収縮期血圧，脈拍数，呼吸数又は体温に臨床的意義のある変動は認められなかった。

基準値を含む，バイタルサインのシフトテーブルを作成し，すべてのバイタルサイン異常値を一覧表に示した。バイタルサイン異常値の臨床的意義の有無は，治験責任（分担）医師が評価した。バイタルサイン異常値は，メディカルモニターがメディカルモニタリングの一環としてレビューを行い，バイタルサイン異常値に臨床的意義の可能性があると判断した場合には，実施医療機関に対しクエリーを発行した。

バイタルサインのベースラインから治験薬投与後の最高値までの変動を，5 種類の併合解析別（第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析，第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析，PASI 部分レスポンダーにおける増量安全性併合解析，曝露期間で調整したベース試験の安全性併合解析及び第 III 相延長試験安全性併合解析）に，以下のバイタルサインパラメータについて示した：拡張期血圧 [5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 162, 163, 164, 165 and 166]，収縮期血圧 [5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 167, 168, 169, 170 and 171]，脈拍数 [5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 172, 173, 174, 175 and 176]，呼吸数 [5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 177, 178, 179, 180 and 181]，及び体温 [5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 182, 183, 184, 185 and 186]。

バイタルサイン異常値の一覧を第 IIb 相及び第 III 相試験ベース試験安全性併合解析の被験者は 5.3.5.3-21，第 III 相試験延長試験安全性併合解析の被験者は 5.3.5.3-20 に示した。

### 2.7.4.5　特殊な被験者集団及び状況下における安全性

#### 2.7.4.5.1 内因性要因

##### 2.7.4.5.1.1　薬物動態データ

人口統計学的変数，腎機能障害及びアルブミン等の臨床意義のある臨床検査パラメータなどの内因性要因の影響の可能性を，健康成人及び乾癬患者を対象とした第 I 相，第 IIb 相，及び第 III 相試験の併合データに基づいて，母集団薬物動態（POP-PK）モデリングを用いて検討した。当該解析の詳細な結果を 2.7.2.3.2 項に示した。定常状態における血中チルドラキズマブ濃度-時間曲線下面積に対する，同定されたすべての内因性要因の幾何平均値比（GMR）は，臨床的同等性範囲内（0.7，2.7）であった。臨床的同等性範囲とはチルドラキズマブ 100 mg の曝露に対する PK 曝露の範囲を指し，この範囲内である場合，チルドラキズマブの安全性及び有効性に関して臨床的に同等であることを意味する [2.7.2.3.5.4 項]。重い体重（ > 90 kg）のみが，臨床的同等性範囲の下限近くで，曝露量の減少及び PASI 反応の低下 [2.7.2.3.6.2 項] と関連していた。その他にはチルドラキズマブの安全性に臨床的意義のある変化を誘発すると予測される内因性要因はなかった。

##### 2.7.4.5.1.2　部分集団の解析

第 IIb 相及び第 III 相プラセボ対照安全性併合解析における部分集団の解析結果を付録 2.7.4-47 に示した。有害事象プロファイルについてのチルドラキズマブとプラセボ及びエタネルセプトの比較を，以下の部分集団において行った：

- 体重（≤ 90 kg，> 90kg）
- 乾癬に対する生物製剤の使用歴（あり，なし）
- 年齢（< 65 歳，≥ 65 歳）
- 性別（女性，男性）
- 人種（白人，アジア人，黒人／アフリカ系アメリカ人，その他）
- 地域（北米，ヨーロッパ，その他）
- 乾癬全身療法（メトトレキサート，シクロスポリン，又は光線療法）が失敗した経験（あり，なし）
- 乾癬治療薬として TNF 拮抗薬の効果（あり，なし）
- 関節症性乾癬（あり，なし）
- ADA 状況（陽性，陰性）
- 罹病期間分類（中央値で< 15 年，≥ 15 年）
- ベースライン時に乾癬がみられた体表面積別に分類したカテゴリー（< 30%，≥ 30%）
- ベースライン時の PASI スコア分類（< 20，≥ 20）
- ベースライン時の医師による総合評価別に分類したカテゴリー（≤ 3，≥ 4）

全般的に有害事象プロファイルは，治験薬との因果関係を否定できない有害事象を除いて，すべての部分集団において，チルドラキズマブ群，プラセボ群，及びエタネルセプト群で類似していた。治験薬との因果関係を否定できない有害事象は，部分集団カテゴリーの大部分において，チルドラキズマブ及びプラセボと比較してエタネルセプトの発現割合が高かった。ADA 発現の有無のチルドラキズマブの安全性に対する影響は 2.7.4.2.2.6 項で詳細を記載した。

有害事象，治験薬との因果関係を否定できない有害事象［治験責任（分担）医師による判定］，重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現割合，体重 ≤ 90 kg の被験者と，> 90 kg の被験者で同程度であった。当該所見は，曝露量-反応解析において，用量及び体重別部分集団による安全性の評価で得られた所見と一致した。軽い体重の被験者（≤ 90 kg）と重い体重の被験者（> 90 kg）を比較した結果，安全性プロファイルに差は認められなかった [2.7.2.3.6.3 項，2.7.4.2.2.7 項]。P010 及び P011 試験の Part 1 の全被験者において，プラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群を比較した結果，有害事象［感染症／寄生虫症，重篤な感染症／寄生虫症，上気道感染（URTI）及び鼻咽頭炎，基底／扁平上皮細胞癌，悪性黒色腫，虚血性心筋梗塞，心不全及び薬物過敏症］に

差異は認められなかった。同様に Part 1 と 2 を併合して 100 mg 群と 200 mg 群を比較した結果，重大な差は認められなかった。最も高頻度に認められた SOC は「感染症および寄生虫症」であった。以上から，重い体重の被験者（> 90 kg）にチルドラキズマブ 200 mg を皮下投与しても，安全性リスクは増大しないことが認められた。別のシミュレーションに基づいて検討したところ，日本人被験者又は糖尿病被験者に対して，用量について特に考慮すべき事項は認められなかった。重い体重は，曝露量及び PASI [2.7.2.3.6.2 項] に影響を与えるが，特異的な安全性シグナルは認められなかったこと [2.7.2.3.6.3 項] に基づき，治験依頼者は，中等症から重症の尋常性乾癬患者に対する至適用量は 100 mg であると判断した [2.7.2.3.6.4 項]。

有害事象，治験薬との因果関係を否定できない有害事象［治験責任（分担）医師による判定］，重篤な有害事象，及び治験中止に至った有害事象の発現割合は，乾癬に対する生物製剤の使用歴の有無に係わりなく，同程度であった。この所見は，PK 解析の所見と一致した。POP-PK 解析において，乾癬に対する生物製剤の治療歴を，潜在的な共変量として解析した結果，生物製剤の治療歴は，チルドラキズマブ曝露量に対して統計学的に有意な影響はなかった。曝露量-反応モデル及び経時的 PK-PD（薬力学）モデルにおいて，PASI 75 反応割合は，乾癬に対する生物製剤治療歴の有無に係わりなく，同程度であった [2.7.2.3.3.2 項]。POP-PK モデルを用い，乾癬に対する生物製剤の治療歴ありとなしの被験者において，第 IIb 相及び第 III 相試験に組入れられた乾癬患者に由来する他の共変量の分布を利用してチルドラキズマブの PK をシミュレーションした [2.7.2.3.3.2 項]。得られた乾癬治療薬としての生物製剤の治療歴の有無別の 100 mg と 200 mg 皮下投与における定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{SS}$）GMR（90% CI）は，0.90（0.85，0.95）及び 0.89（0.85，0.94）であった。このような生物製剤治療歴の影響は，臨床的同等性の範囲内であった [2.7.2.3.3.2 項]。以上から，乾癬に対する生物製剤治療歴のチルドラキズマブ PK に対する影響には臨床的意義は無く，用量調整の必要はないと判断された。

#### 2.7.4.5.2 外因性要因

チルドラキズマブの臨床試験では，安全性プロファイルに対する喫煙癖，飲酒癖及び食習慣といった外因性要因の影響は検討しなかった。チルドラキズマブでは，このような外因性要因の安全性に対する影響はないと予測された。全身性コルチコステロイドの併用投与は，チルドラキズマブの PK に対する共変量の可能性があると考えられたが，当該共変量による臨床的意義のある影響は認められず，用量調整の必要はないと判断した [2.7.2.3.3 項，2.7.4.5.3 項]。

### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

チルドラキズマブ等の生物製剤は薬物代謝酵素による代謝を受けない。また，低分子化合物に適する輸送経路を介して輸送されることもない。輸送経路が重複することがないので，薬物動態学的相互作用の可能性は限られると予測される。したがって，低分子医薬品の併用投与はチルドラキズマブの PK に影響しないと推測した。POP-PK 解析で，全身性コルチコステロイドの併用投与は，チルドラキズマブの PK の共変量の可能性があると判断されたが，POP-PK モデルでは，全身性コルチコステロイドを少なくとも 8 週間以上投与された被験者が最低でも 50 例必要であることが事前に規定されており，当該 POP-PK モデルはそれに適合しなかったため，コルチコステロイドの併用投与を共変量として検討できなかった [2.7.2.3.3.3 項]。

POP-PK モデルを用い，全身性コルチコステロイド併用投与被験者と非併用投与被験者において，第 IIb 相及び第 III 相試験に組入れられた乾癬患者に由来する他の共変量の分布を利用してチルドラキズマブ PK をシミュレーションした [2.7.2.3.3.3 項]。その結果，全身性コルチコステロイド併用／非併用のチルドラキズマブ 100 及び 200mg 皮下投与被験者における $AUC_{SS}$ GMR（90% CI）は，0.96（0.80，1.14）及び 1.02（0.82，1.26）であった。このような全身性コルチコステロイド併用投与の有無による影響は，臨床的同等性の範囲内であった [2.7.2.3.5.4 項]。以上から，全身性コルチコステロイド併用投与のチルドラキズマブ PK に対する影響に臨床的意義は無く，用量調整の必要はないと判断された。

チルドラキズマブ等の生物製剤は，CYP による代謝を直接阻害又は誘導することはないと予測されるものの，CYP 酵素による代謝を受ける薬剤の代謝に対するチルドラキズマブの炎症修飾過程を介する影響を，中等症から重症の乾癬患者を対象とした薬物相互作用（DDI）試験を実施して検討した [5.3.3.4: p009]。この治験では CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 による代謝を評価するために，それぞれカフェイン，ワルファリン，オメプラゾール，デキストロメトルファン及びミダゾラムをプローブカクテルとして被験者に投与した。すべてのプローブ基質の PK は，チルドラキズマブ投与前と投与後で同等であった [2.7.2.3.4 項]。

チルドラキズマブ 200 mg を 4 週間の間隔を開けて 2 回投与したときの PASI のベースラインからの変化率中央値（範囲）は，約–92（–100～–69）で，このことからチルドラキズマブは，CYP450 による代謝に臨床的意義のある影響を与えることなく，IL-23 により誘導される炎症を修飾可能であることが示された。

チルドラキズマブは，蛋白異化作用によって分解されて体内から消失することから，肝臓の薬物代謝酵素による影響を受けない。また，腎臓を介して尿中に排泄されることもない。したがって他の薬剤との併用投与に際して，チルドラキズマブの用量を調節する必要はない。さらにチルドラキズマブは，CYP により代謝される併用薬の PK に対して，チルドラキズマブの直接的又は間接的作用機序を介して影響を与ないと判断された [2.7.2.3.4 項]。

### 2.7.4.5.4 妊婦及び授乳婦への投与

妊娠中及び授乳中の女性被験者は，治験への組み入れから除外した。しかしチルドラキズマブ投与被験者において，第 I 相試験（P05661）では 1 例，第 IIb 相及び第 III 相試験では 11 例（内訳：P05495 試験 2 例，P010 試験 5 例，P011 試験 4 例）で妊娠が報告された。妊娠の転帰は，5 例で胎児消失（自然流産 2 例，人工妊娠中絶 3 例），6 例で生存胎児の満期産，1 例で結果は保留中であった。

P05661 試験

3[redacted] 歳女性被験者[redacted] では併用薬の中に経口避妊薬が含まれていた。被験者は Day 1 にチルドラキズマブ 3 mg/kg（210 mg）を投与され，Day 112 に妊娠を報告した。被験者は治験中止に至った。被験者は，軽度の黄疸を伴った健康男児を出産した。男児には黄疸の治療として紫外線の光線療法を行ったが，入院期間の延長はなく，男児は，フォローアップの重篤な有害事象報告書で健康と報告された。治験薬との因果関係なしと判定された。

P05495 試験

Part 1 及び 2 においてチルドラキズマブ 25 mg に無作為割付けされた 2[redacted] 歳女性被験者[redacted] は，Day 189 に妊娠のため試験を中止した。被験者は，治験薬最終投与後 307 日目に，合併症もなく健康児を出産した。

Part 1 及び 2 においてチルドラキズマブ 200 mg に無作為割付けされた 3[redacted] 歳女性被験者[redacted] は，Day 367 に妊娠のため試験を中止した。被験者は，治験薬最終投与後 85 日目に人口妊娠中絶した。胎児の先天性奇形の有無についての情報は得られなかった。

P010 試験

関節症性乾癬，子宮外妊娠 1 回，流産 1 回及び生存児の満期産 2 回（先天性奇形の報告なし）の既往歴がある 3[redacted] 歳白人女性被験者[redacted] で妊娠が報告され，自然流産（重篤な有害事象）に至った。被験者は，1 日半箱の喫煙歴を有したが，喫煙期間は不明であった。Day 1 に被験者はチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされた。併用薬は避妊のための殺精子剤（及びコンドーム）であった。チルドラキズマブ 200 mg の最終投与日は Day 29 であった。被験者からの報告によると，最終月経期（LMP）は Day 62 で，Day 87 に実施した妊娠検査で妊娠が確定診断された。被験者は，Day 87 に治験を中止した。Day 118（妊娠 8 週）に被験者は自然流産した。妊娠転帰は胎児消失-自然流産（妊娠 20 週未満），性別不明，先天性奇形の有無は不明であった。自然流産（重篤な有害事象）の重症度は中等度で，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

胸壁痛，人工妊娠中絶 2 回，及び生存児の満期産（先天性奇形の報告なし）1 回の既往歴がある 2[redacted] 歳白人女性被験者[redacted] で妊娠が報告された。被験者は Part 1 の Day 1 にチルドラキズマブ 200 mg に無作為割付けされ，当該投与を Part 2 及び 3 でも継続した。併用薬は，アルブテロール，プロピオン酸フルチカゾン・サルメテロールキシナホ酸塩配合剤，ニトロフラントイン，シプロフロキサシン，クラリスロマイシン，イブプロフェン・プソイドエフェドリン塩酸塩配合剤，及びエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤であった。被験者からの報告では，LMP は Day 443 で，Day 533 の妊娠検査で妊娠が確定診断された。被験者は経口避妊薬を服用していたが，LMP 後の 2 ヵ月間に多数のピルを飲み忘れていた。実薬チルドラキズマブ 200 mg の最終投与日は Day 448 であった。被験者は，Day 448 にベース試験を完了し，Day 533 に妊娠のため治験中止に至った。被験者は Day 758（妊娠 40 週）に経膣分娩にて健康女児を出産した。妊娠転帰は，生存児出産，先天性奇形なしであった。

ペニシリンアレルギー，喫煙癖（4 年）及び生存児の満期産 1 回（先天性奇形，人工妊娠中絶又は流産の既往歴なし）の既往歴がある 2[redacted] 歳白人女性被験者[redacted] に妊娠が報告され，自然流産（重篤な有害事象）に至った。被験者は，Part 1 の Day 1 にプラセボに無作為割付けされ，12 週の来院日に Part 2 のチルドラキズマブ 200 mg に再度無作為割付けされた。併用薬は，避妊のためのエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル

配合剤であった。チルドラキズマブ 200 mg の最終投与日は Day 112 であった。被験者からの報告では，LMP は Day 112 で，Day 155 の妊娠検査で妊娠が確定診断された。Day 160（妊娠 4 週）に被験者は自然流産した。妊娠転帰は胎児消失-自然流産（妊娠 20 週未満），性別不明，先天性奇形の有無は不明であった。Day 173 に妊娠のため治験を中止した。自然流産（重篤な有害事象）は，重症度が中等度で，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

肥満及び新たに診断された 2 型糖尿病（妊娠糖尿病）の既往歴がある 2[redacted] 歳女性被験者[redacted] で妊娠が報告された。被験者は Part 1 の Day 1 にチルドラキズマブ 200 mg に無作為割付けされ，当該投与を Part 2，3 及び延長試験でも継続した。併用薬は，バラシクロビル塩酸塩，アモキシシリン・クラブラン酸カリウム配合剤，メロキシカム，メトフォルミン及び妊婦用ビタミン剤であった。被験者からの報告では，LMP は Day 647 で，Day 658 に妊娠が確定診断された。被験者は，避妊法として殺精子剤付きコンドームを使用していた。実薬チルドラキズマブ 200 mg の最終投与日は Day 617 であった。被験者は，Day 448 に延長試験に組入れられ，Day 701 に妊娠のため治験を中止した。Day 932（妊娠 41 週）に，被験者は帝王切開にて健康女児を出産した。妊娠転帰は，生存児出産，先天性奇形なしであった。

セリアック病，及びヘリコバクターピロリ菌感染症を伴った胃食道逆流症の既往歴がある 2[redacted] 歳女性被験者[redacted] で妊娠が報告された。Part 1 の Day 1 にプラセボに無作為割付けされ，Part 2 の 12 週の来院日にチルドラキズマブ 200 mg に再度無作為割付けされ，当該投与を延長試験も続けた。併用薬に関する報告はなかった。被験者からの報告では，LMP は Day 650 で，Day 701 の尿及び血清妊娠検査で妊娠が確定診断された。被験者は避妊法として殺精子剤付きコンドームを使用していた。実薬チルドラキズマブ 200 mg の最終投与日は Day 617 であった。被験者は，Day 446 に延長試験に組入れられ，Day 701 に妊娠のため治験を中止した。Day 923（妊娠 39 週）に，被験者は経膣分娩で健康男児を出産した。妊娠転帰は，生存児出産，先天性奇形なしであった。

<u>P011 試験</u>

喫煙癖（3 年）の既往を有するが，妊娠又は生存児出産の既往歴はない 2[redacted] 歳白人女性被験者[redacted] で妊娠が報告された。被験者は Day 1 に，チルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされた。併用薬に関する報告はなかった。被験者からの報告では，LMP は Day -22 とのことであった。実薬チルドラキズマブ 100 mg の最終投与日は Day 1 であった。被験者は Day 29 に妊娠したために治験実施医療機関に来院した。Day 41 に妊娠検査により妊娠の確定診断が下され，被験者は同日に治験を中止した。Day 54 に被験者は個人的な理由で，人工妊娠中絶を受けた。妊娠転帰は人工妊娠中絶，性別不明及び先天性奇形の有無不明であった。

喫煙癖（7 年）及び人工妊娠中絶 1 回の既往歴がある 3[redacted] 歳白人女性被験者[redacted] で妊娠が報告された。被験者は，Day 1 にチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされ，同一の投与を Part 2 でも継続した。併用薬に関する報告は無かった。チルドラキズマブ 100 mg の最終投与日は Day 113 であった。被験者からの報告では，LMP は Day 151 で，Day 182 に妊娠が確定診断された。Day 223 に被験者は個人的な理由で人工妊娠中絶を受けた。妊娠転帰は人工妊娠中絶，性別不明及び先天性奇形の有無不明であった。被験者は，Day 250 に治験中止に至った。被験者は追跡調査不能となり，治験中止後評価のための来院日に来院しなかった。

関節痛，高血圧，うつ病，不安障害，V 型高脂血症，注意欠陥／多動性障害，双極性障害，偏頭痛，子宮内膜症，炎症性腸疾患，間質性膀胱炎，疲労，薬物過敏症及び不眠症の既往歴がある 3[redacted] 歳女性被験者[redacted] が Part 1 の Day 1 にチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされ，当該投与を Part 2，3 及び延長試験も続けた。併用薬は，プラバスタチン，グアンファシン塩酸塩，ペントサン多硫酸ナトリウム，ヒドロキシジンパモ酸塩，ニトロフラントイン，アセトアミノフェン・ブタルビタール・カフェイン配合剤，スマトリプタン，プロプラノロール塩酸塩，クロニジン塩酸塩，レボチロキシンナトリウム，ロピニロール塩酸塩，炭酸カルシウム・コレカルシフェロール配合剤，炭酸リチウ

ム，バルプロ酸セミナトリウム，ガバペンチン，クロナゼパム，及びクエチアピンフマル酸塩であった。被験者からの報告によると，LMP は Day 750 で，Day 286 に産科超音波検査で妊娠が確定診断された。被験者は，避妊法として殺精子剤付きコンドームを使用していた。実薬チルドラキズマブ 100 mg の最終投与日は Day 784 であった。被験者は，Day 417 に延長試験に組入れられ，Day 846 に妊娠のために治験中止に至った。Day 1019 に，被験者は健康男児を出産した。

重大な既往歴がない 3[redacted] 歳女性被験者[redacted] において，妊娠が報告された。Part 1 の Day 1 に被験者はチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為割付けされ，当該投与を Part 2， 3 及び延長試験も続けた。併用薬はイブプロフェン及び，アセトアミノフェン・マレイン酸クロルフェニラミン・デキストロメトルファン臭化水素・プソイドエフェドリン塩酸塩配合剤であった。被験者からの報告によると，LMP は Day 650 で，Day 704 に妊娠が確定診断された。避妊法は，被験者の夫が精管切除術を受けていた。チルドラキズマブ 200 mg の最終投与日は Day 679 であった。被験者は Day 414 に延長試験に組入れられ，Day 716 に妊娠のため治験中止に至った。

現在までに臨床試験においてチルドラキズマブに妊娠時に曝露した被験者 12 例で，転帰は判明しており，1 例で転帰が保留中である。これら妊娠転帰が判明している症例での妊娠転帰は，6 例で満期産での健康児出産，3 例で人工妊娠中絶，2 例（チルドラキズマブ 200 mg 曝露被験者）で妊娠 4 及び 8 週での自然流産であった。自然流産の 2 例は共に喫煙者で，そのうち 1 例は子宮外妊娠の既往歴があり，他の 1 例は生存児の満期産 2 回に加えて流産の既往歴もあった。プラセボ又はエタネルセプト投与被験者で発現した妊娠も含めて，報告されたすべての妊娠に関する詳細な情報を，各治験の CSR に記載した [5.3.3.1: p004，5.3.5.1: p003，5.3.5.1: p010，5.3.5.1: p011]。

#### 2.7.4.5.5 過量投与

臨床試験で発現した過量投与に関する情報について第 IIb 相及び第 III 相試験プラセボ対照安全性併合解析で認められたものを 2.7.4.2.2.5.2.2 項，第 III 相試験延長試験の安全性併合解析で認められたものを 2.7.4.2.3.5.2.2 項に示した。

#### 2.7.4.5.6 薬物乱用

本安全性の概要に記載されている治験に参加した被験者では，チルドラキズマブ乱用又は誤用の報告はなかった。

#### 2.7.4.5.7 投与中止及びリバウンド

投与中止時のチルドラキズマブの安全性を第 III 相試験（P010 試験）で検討した。P010 試験では，Part 1 で 100 mg 群又は 200 mg 群に割付けられた PASI 75 レスポンダーを Part 3 の 28 週に初回用量の継続投与群又はプラセボに 1：1 の比で再度無作為に割り付けた。この割付けでプラセボ投与となった被験者には，プラセボを 4 週間ごとに 64 週（ベース試験の終了）まで，又は再発時（PASI の最大の改善が 50%低下）まで投与した。再発した場合は，チルドラキズマブの投与を割付当初の用量で再開した [5.3.5.1: p010]。

##### 2.7.4.5.7.1　投与中止

###### 2.7.4.5.7.1.1　有害事象の概要

**2.7.4.5.7.1.1.1　Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でプラセボ群又は 100 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 75 レスポンダー（P010 試験）**

P010 試験の Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でプラセボ群又は 100 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた被験者で，28 週に PASI 75 レスポンダーとなった被験者における有害事象を要約した [表 2.7.4-45]。全般的有害事象の発現割合は，2 投与群で類似した（チルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群で 71.1%，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群で 67.2%）。同様に治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合及び治験中止に至った有害事象の発現割合も 2 投与群で類似した。重篤な有害事象の発現割合はチルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群で 5.3%，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群で 1.7%であった。治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できないと判定された重篤な有害事象は，チルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群で発現した重篤な有害事象 1 件（鼻咽頭炎）のみであった。

**表 2.7.4-45　有害事象の要約（1 回以上投薬された被験者）**
**Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群であった被験者**

| | Responder: MK-3222 100 mg to Placebo‖ | | Responder: MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | | Partial Responder: MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | | Partial Responder: MK-3222 100 mg to MK-3222 200 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population† | 114 | | 116 | | 19 | | 19 | |
| with one or more adverse events | 81 | (71.1) | 78 | (67.2) | 13 | (68.4) | 16 | (84.2) |
| with no adverse events | 33 | (28.9) | 38 | (32.8) | 6 | (31.6) | 3 | (15.8) |
| with drug-related‡ adverse events | 17 | (14.9) | 18 | (15.5) | 1 | (5.3) | 3 | (15.8) |
| with serious adverse events | 6 | (5.3) | 2 | (1.7) | 3 | (15.8) | 1 | (5.3) |
| with serious drug-related‡ adverse events | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| who died | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| discontinued§ due to an adverse event | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 1 | (5.3) | 0 | |
| discontinued§ due to a drug-related‡ adverse event | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| discontinued§ due to a serious adverse event | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| discontinued§ due to a serious drug-related‡ adverse event | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

† Subjects who took at least one dose of Part 3 trial medication based on the treatment actually received.
‡ Determined by the investigator to be related to the drug.
§ Trial medication withdrawn.
‖ 72 (63.2%) out of 114 subjects who were randomized to MK-3222 100 mg in Part 1 and re-randomized to placebo in Part 3 had an adverse event while they took placebo.

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.3.1 Table 14.3.1-7]

### 2.7.4.5.7.1.1.2　Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でプラセボ群又は 200 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 75 レスポンダー（P010 試験）

P010 試験の Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でプラセボ群又は 200 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた被験者で，28 週に PASI 75 レスポンダーとなった被験者における有害事象を要約した [表 2.7.4-46]。全般的有害事象の発現割合は，2 投与群で類似した（チルドラキズマブ 200 mg からプラセボへの切替群で 68.9%，チルドラキズマブ 200 mg 継続投与群で 72.3%）。同様に治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合及び治験中止に至った有害事象の発現割合も 2 投与群で類似した。重篤な有害事象発現割合は，チルドラキズマブ 200 mg 継続投与群で 6.7%，チルドラキズマブ 200 mg からプラセボへの切替群で 3.4%であった。チルドラキズマブ 200 mg 継続投与群の重篤な有害事象（蜂巣炎）1 件 [5.3.5.1: p010: 16.2.7.19] 及びチルドラキズマブ 200 mg からプラセボへの切替群の重篤な有害事象（蜂巣炎） 1 件 [5.3.5.1: p010: 16.2.7.5] について治験責任（分担）医師により，治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

**表 2.7.4-46　有害事象の要約（1 回以上投薬された被験者）**
**Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群であった被験者**

| | Responder: MK-3222 200 mg to Placebo‖ | | Responder: MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | | Partial Responder: MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population† | 119 | | 119 | | 41 | |
| with one or more adverse events | 82 | (68.9) | 86 | (72.3) | 26 | (63.4) |
| with no adverse events | 37 | (31.1) | 33 | (27.7) | 15 | (36.6) |
| with drug-related‡ adverse events | 21 | (17.6) | 17 | (14.3) | 4 | (9.8) |
| with serious adverse events | 4 | (3.4) | 8 | (6.7) | 5 | (12.2) |
| with serious drug-related‡ adverse events | 1 | (0.8) | 1 | (0.8) | 0 | |
| who died | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| discontinued§ due to an adverse event | 0 | | 0 | | 2 | (4.9) |
| discontinued§ due to a drug-related‡ adverse event | 0 | | 0 | | 0 | |
| discontinued§ due to a serious adverse event | 0 | | 0 | | 1 | (2.4) |
| discontinued§ due to a serious drug-related‡ adverse event | 0 | | 0 | | 0 | |

† Subjects who took at least one dose of Part 3 trial medication based on the treatment actually received.
‡ Determined by the investigator to be related to the drug.
§ Trial medication withdrawn.
‖ 73 (61.3%) out of 119 subjects who were randomized to MK-3222 200 mg in Part 1 and re-randomized to placebo in Part 3 had an adverse event while they took placebo.
[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.3.1 Table 14.3.1-6]

### 2.7.4.5.7.1.2　特に注目すべき有害事象

#### 2.7.4.5.7.1.2.1　Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でプラセボ群又は 100 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 75 レスポンダー（P010 試験）

Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 の再割付けでプラセボ群又はチルドラキズマブ 100 mg 継続投与群になった被験者で，28 週に PASI 75 レスポンダーとなった被験者における，発現割合 > 5%で認められた特に注目すべき有害事象の発現例数及び割合を要約した [表 2.7.4-47]。「呼吸器，胸郭および縦郭障害」及び「血管障害」の SOC を除いて，各 SOC の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群と，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群間でおおむね同程度であった。「呼吸器，胸郭および縦郭障害」SOC は，チルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群で咳嗽を発現した被験者数（7.0%）が，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群（1.7%）と比べて多かったため，チルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群（12.3%）で，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群（6.0%）と比べて発現割合が高かった。「血管障害」SOC については，高血圧の発現割合が，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群（4.3%）で，チルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群（0%）に比べて高かったため，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群（5.2%）で発現割合が高かった [5.3.5.1: p010: 16.2.7.5]。

**表 2.7.4-47　特に注目すべき有害事象を発現した被験者（発現割合 > 5%）（1 回以上投薬された被験者）**
**Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群であった被験者**

| | レスポンダー：MK-3222 100 mg からプラセボへの切替群‡ | | レスポンダー：MK-3222 100 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 100 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 100 mg から MK-3222 200 mg への切替群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計† | 114 | | 116 | | 19 | | 19 | |
| 1件以上の特に注目すべき有害事象を発現した被験者数 | 81 | (71.1) | 78 | (67.2) | 13 | (68.4) | 16 | (84.2) |
| 特に注目すべき有害事象を発現しなかった被験者数 | 33 | (28.9) | 38 | (32.8) | 6 | (31.6) | 3 | (15.8) |
| **心臓障害** | **2** | **(1.8)** | **0** | | **0** | | **1** | **(5.3)** |
| 右脚ブロック | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) |
| **胃腸障害** | **9** | **(7.9)** | **8** | **(6.9)** | **1** | **(5.3)** | **3** | **(15.8)** |
| 腹痛 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 1 | (5.3) |
| 腹部硬直 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) |
| 齲歯 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) |
| 大腸ポリープ | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 1 | (5.3) |
| 直腸出血 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) |
| 臍ヘルニア | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | 5 | **(4.4)** | **5** | **(4.3)** | **1** | **(5.3)** | **0** | |
| 非心臓性胸痛 | 1 | (0.9) | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| **肝胆道系障害** | 1 | **(0.9)** | **0** | | **1** | **(5.3)** | **0** | |
| 胆石症 | 1 | (0.9) | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| **感染症および寄生虫症** | **52** | **(45.6)** | **51** | **(44.0)** | **8** | **(42.1)** | **11** | **(57.9)** |
| 気管支炎 | 4 | (3.5) | 3 | (2.6) | 0 | | 1 | (5.3) |
| 蜂巣炎 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (5.3) | 0 | |
| 結膜炎 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 1 | (5.3) |
| 憩室炎 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 1 | (5.3) |
| 耳感染 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) |

| | レスポンダー：MK-3222 100 mg からプラセボへの切替群‡ | | レスポンダー：MK-3222 100 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 100 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 100 mg から MK-3222 200 mg への切替群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 膿痂疹性湿疹 | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| 胃腸炎 | 2 | (1.8) | 1 | (0.9) | 0 | | 1 | (5.3) |
| 歯肉炎 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (5.3) | 0 | |
| インフルエンザ | 5 | (4.4) | 6 | (5.2) | 1 | (5.3) | 2 | (10.5) |
| ムンプス | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) |
| 鼻咽頭炎 | 20 | (17.5) | 20 | (17.2) | 4 | (21.1) | 2 | (10.5) |
| 気道感染 | 2 | (1.8) | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) |
| 副鼻腔炎 | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) | 1 | (5.3) | 2 | (10.5) |
| 皮膚細菌感染 | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| 上気道感染 | 11 | (9.6) | 8 | (6.9) | 1 | (5.3) | 0 | |
| ウイルス感染 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) |
| **傷害，中毒および処置合併症** | **12** | **(10.5)** | **12** | **(10.3)** | **1** | **(5.3)** | **0** | |
| 四肢損傷 | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| **臨床検査** | **2** | **(1.8)** | **5** | **(4.3)** | **0** | | **1** | **(5.3)** |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | | 1 | (5.3) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **15** | **(13.2)** | **18** | **(15.5)** | **3** | **(15.8)** | **1** | **(5.3)** |
| 関節痛 | 2 | (1.8) | 3 | (2.6) | 1 | (5.3) | 1 | (5.3) |
| 関節炎 | 2 | (1.8) | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| 背部痛 | 3 | (2.6) | 2 | (1.7) | 1 | (5.3) | 0 | |
| **神経系障害** | **8** | **(7.0)** | **5** | **(4.3)** | **0** | | **0** | |
| **腎および尿路障害** | **6** | **(5.3)** | **4** | **(3.4)** | **0** | | **1** | **(5.3)** |
| 腎結石症 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 1 | (5.3) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **14** | **(12.3)** | **7** | **(6.0)** | **0** | | **0** | |
| 咳嗽 | 8 | (7.0) | 2 | (1.7) | 0 | | 0 | |
| **皮膚および皮下組織障害** | **17** | **(14.9)** | **15** | **(12.9)** | **3** | **(15.8)** | **3** | **(15.8)** |
| 皮膚炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) |
| 接触皮膚炎 | 1 | (0.9) | 0 | | 3 | (15.8) | 1 | (5.3) |

| | レスポンダー：MK-3222 100 mg からプラセボへの切替群‡ | | レスポンダー：MK-3222 100 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 100 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 100 mg から MK-3222 200 mg への切替群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 湿疹 | 0 | | 2 | (1.7) | 2 | (10.5) | 0 | |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 | (0.9) | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| 間擦疹 | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| 乾癬 | 8 | (7.0) | 1 | (0.9) | 0 | | 1 | (5.3) |
| 皮膚亀裂 | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| **血管障害** | **0** | | **6** | **(5.2)** | **0** | | **1** | **(5.3)** |
| 高血圧 | 0 | | 5 | (4.3) | 0 | | 1 | (5.3) |

† Part 3 で治験薬投与を 1 回以上受けた被験者 (実際に受けた治療法どおりの被験者)
‡ Part 1 で MK-3222 100 mg 群であったが，Part 3 の再無作為割付けでプラセボ群になった被験者 114 例中 72 例 (63.2%) で，プラセボ投与中に有害事象が発現した。
被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 5%以上の発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した 。
MedDRA Version: Merck T2-MedDRA.

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.3.1 Table 14.3.1-16]

#### 2.7.4.5.7.1.2.2 Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でプラセボ群又は 200 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 75 レスポンダー（PASI スコアが 75%改善した被験者）（P010 試験）

Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 の再割付けでプラセボ群又はチルドラキズマブ 200 mg 継続投与群になった被験者で，28 週に PASI 75 レスポンダーとなった被験者における，発現割合 ≥ 5%で認められた特に注目すべき有害事象の発現例数及び割合を要約した [表 2.7.4-48]。「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」SOC を除いて，各 SOC の発現割合は，チルドラキズマブ 200 mg からプラセボへの切替群と，チルドラキズマブ 200 mg 継続投与群間でおおむね同程度であった。「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」の SOC は，発現割合がチルドラキズマブ 200 mg 継続投与群（それぞれ 10.1%及び 16.8%）で，チルドラキズマブ 200 mg からプラセボへの切替群（1.7%及び 9.2%）に比べて高かった。2 つの SOC についてチルドラキズマブ 200 mg 継続投与群の発現割合は高かったが，特定の有害事象に起因するわけではなかった。

**表 2.7.4-48　特に注目すべき有害事象発現被験者（発現割合 ≥ 5%）（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群であった被験者**

| | レスポンダー：MK-3222 200 mg からプラセボへの切替群‡ | | レスポンダー：MK-3222 200 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 200 mg 継続投与群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計† | 119 | | 119 | | 41 | |
| 1件以上の特に注目すべき有害事象を発現した被験者数 | 82 | (68.9) | 86 | (72.3) | 26 | (63.4) |
| 特に注目すべき有害事象を発現しなかった被験者数 | 37 | (31.1) | 33 | (27.7) | 15 | (36.6) |
| **胃腸障害** | **2** | **(1.7)** | **12** | **(10.1)** | **2** | **(4.9)** |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **7** | **(5.9)** | **9** | **(7.6)** | **1** | **(2.4)** |
| **感染症および寄生虫症** | **54** | **(45.4)** | **52** | **(43.7)** | **10** | **(24.4)** |
| インフルエンザ | 7 | (5.9) | 4 | (3.4) | 1 | (2.4) |
| 鼻咽頭炎 | 14 | (11.8) | 16 | (13.4) | 5 | (12.2) |
| 上気道感染 | 13 | (10.9) | 17 | (14.3) | 0 | |
| **傷害，中毒および処置合併症** | **9** | **(7.6)** | **13** | **(10.9)** | **5** | **(12.2)** |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **11** | **(9.2)** | **20** | **(16.8)** | **4** | **(9.8)** |
| **神経系障害** | **7** | **(5.9)** | **11** | **(9.2)** | **3** | **(7.3)** |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **10** | **(8.4)** | **15** | **(12.6)** | **2** | **(4.9)** |
| **皮膚および皮下組織障害** | **12** | **(10.1)** | **16** | **(13.4)** | **6** | **(14.6)** |
| そう痒症 | 1 | (0.8) | 6 | (5.0) | 1 | (2.4) |

† Part 3 で治験薬投与を 1 回以上受けた被験者 (実際に受けた治療法どおりの被験者)
‡ Part 1 で MK-3222 200 mg 群であったが，Part 3 の再無作為割付けでプラセボ群になった被験者 119 例中 73 例 (61.3%) で，プラセボ投与中に有害事象が発現した。
被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 5%以上の発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，
本表に記載した。
MedDRA Version: 19.1

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.3.1 Table 14.3.1-15]

#### 2.7.4.5.7.1.3　治験薬との因果関係を否定できない［治験責任（分担）医師による判定］有害事象

##### 2.7.4.5.7.1.3.1　Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でプラセボ群又は 100 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 75 レスポンダー（P010 試験）

Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 の再割付けでプラセボ群又はチルドラキズマブ 100 mg 継続投与群になった被験者で，28 週に PASI 75 レスポンダーとなった被験者において発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象を要約した [表 2.7.4-49]。全般的な治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は，2 投与群で類似した（チルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群で 14.9%，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群で 15.5%）。全般的な治験薬との因果関係を否定できない有害事象の SOC 別の発現割合も，チルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群とチルドラキズマブ 100 mg 継続投与群とでおおむね同程度であった。ただし，チルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群でチルドラキズマブ 100 mg 継続投与群に比して治験薬との因果関係を否定できない有害事象の「感染症および寄生虫症」（それぞれ 8.8%，5.2%）及び「皮膚および皮下組織障害」（それぞれ 4.4%，1.7%）SOC について発現割合がわずかに高かった。「感染症および寄生虫症」SOC の発現割合について，チルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群の方が高かった理由は，上気道感染（URTI）（5.3%）の発現割合の高かったためと考えられた。「皮膚および皮下組織障害」SOC についてチルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群の方が高かった理由は，主として乾癬の発現割合（2.6%）が高かったことによると考えられた。しかし症例数が少なかったことからこのような差に臨床的意義はないと判断した。

**表 2.7.4-49　治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群であった被験者**

| | レスポンダー | | | | 部分レスポンダー | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg からプラセボへの切替群‡ | | MK-3222 100 mg 継続投与群 | | MK-3222 100 mg 継続投与群 | | MK-3222 100 mg から MK-3222 200 mg への切替群 | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計† | 114 | | 116 | | 19 | | 19 | |
| 1件以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者数 | 17 | (14.9) | 18 | (15.5) | 1 | (5.3) | 3 | (15.8) |
| 治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現しなかった被験者数 | 97 | (85.1) | 98 | (84.5) | 18 | (94.7) | 16 | (84.2) |
| **胃腸障害** | **0** | | **0** | | **0** | | **1** | **(5.3)** |
| 齲歯 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **1** | **(0.9)** | **3** | **(2.6)** | **0** | | **0** | |
| 注射部位内出血 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| 注射部位紅斑 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 注射部位そう痒感 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| 注射部位腫脹 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 末梢性浮腫 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| 疼痛 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| **肝胆道系障害** | **1** | **(0.9)** | **0** | | **0** | | **0** | |
| 胆嚢炎 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胆石症 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| **感染症および寄生虫症** | **10** | **(8.8)** | **6** | **(5.2)** | **1** | **(5.3)** | **3** | **(15.8)** |
| 膀胱炎 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| 眼感染 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| 麦粒腫 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| インフルエンザ | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) |
| ムンプス | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (5.3) | 1 | (5.3) |
| 中耳炎 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 気道感染 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 副鼻腔炎 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 足部白癬 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 上気道感染 | 6 | (5.3) | 2 | (1.7) | 0 | | 0 | |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| **臨床検査** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **0** | | **0** | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 体重増加 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| 代謝および栄養障害 | **0** | | **1** | **(0.9)** | **0** | | **0** | |
| 高コレステロール血症 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| 2型糖尿病 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **0** | | **2** | **(1.7)** | **0** | | **0** | |

| | レスポンダー | | | | 部分レスポンダー | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 100 mg からプラセボへの切替群‡ | | MK-3222 100 mg 継続投与群 | | MK-3222 100 mg 継続投与群 | | MK-3222 100 mgからMK-3222 200 mgへの切替群 | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 筋肉痛 | 0 | | 2 | (1.7) | 0 | | 0 | |
| **良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **0** | | **0** | |
| 胆道の良性新生物 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| メラノサイト性母斑 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| **神経系障害** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **0** | | **0** | |
| 頭痛 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| 神経痛 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| **腎および尿路障害** | **0** | | **2** | **(1.7)** | **0** | | **0** | |
| 尿管結石症 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| 頻尿 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **0** | | **0** | |
| 口腔咽頭痛 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼻漏 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| **皮膚および皮下組織障害** | **5** | **(4.4)** | **2** | **(1.7)** | **0** | | **0** | |
| 紅斑 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| 滴状乾癬 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 爪破損 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 乾癬 | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| **血管障害** | **0** | | **1** | **(0.9)** | **0** | | **0** | |
| 高血圧 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |

† Part 3 で治験薬投与を 1 回以上受けた被験者 (実際に受けた治療法どおりの被験者)
‡ Part 1 で MK-3222 100 mg 群であったが，Part 3 の再無作為割付けでプラセボ群になった被験者 114 例中 188 例 (164.9%) で，プラセボ投与中に有害事象が発現した。
被験者は，各カテゴリーで 1 回のみ計数した。同一の被験者が異なるカテゴリーで計数された場合もある。
MedDRA Version: 19.1
[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.3.1 Table 14.3.1-28]

#### 2.7.4.5.7.1.3.2　Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でプラセボ群又は 200 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 75 レスポンダー（P010 試験）

Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 の再割付けでプラセボ群又はチルドラキズマブ 200 mg 継続投与群になった被験者のうち，28 週に PASI 75 レスポンダーとなった被験者において発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-50 に示した。全般的な治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は，2 投与群で類似した（チルドラキズマブ 200 mg からプラセボへの切替群で 17.6%，チルドラキズマブ 200 mg 継続投与群で 14.3%）。全般的な治験薬との因果関係を否定できない有害事象の SOC 別の発現割合も，チルドラキズマブ 200 mg からプラセボへの切替群とチルドラキズマブ 200 mg 継続投与群とでおおむね同程度であった。ただし「感染症および寄生虫症」SOC については，チルドラキズマブ 200 mg からプラセボへの切替群で，チルドラキズマブ 200 mg 継続投与群に比べて有害事象の発現割合がわずかに高かった（それぞれ 13.4%，8.4%）。しかし症例数が少なかったことから，このような差に臨床的意義はないと判断した。

**表 2.7.4-50　治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群であった被験者**

| | レスポンダー：MK-3222 200 mg からプラセボへの切替群‡ | | レスポンダー：MK-3222 200 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 200 mg 継続投与群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計† | 119 | | 119 | | 41 | |
| 1件以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者数 | 21 | (17.6) | 17 | (14.3) | 4 | (9.8) |
| 治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現しなかった被験者数 | 98 | (82.4) | 102 | (85.7) | 37 | (90.2) |
| **血液およびリンパ系障害** | **0** | | **1** | **(0.8)** | **0** | |
| 貧血 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| **胃腸障害** | **1** | **(0.8)** | **0** | | **1** | **(2.4)** |
| 悪心 | 0 | | 0 | | 1 | (2.4) |
| 歯痛 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 嘔吐 | 0 | | 0 | | 1 | (2.4) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **2** | **(1.7)** | **2** | **(1.7)** | **0** | |
| 疲労 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| 注射部位紅斑 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| 注射部位疼痛 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 注射部位反応 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| **感染症および寄生虫症** | **16** | **(13.4)** | **10** | **(8.4)** | **3** | **(7.3)** |
| 気管支炎 | 0 | | 2 | (1.7) | 0 | |
| 蜂巣炎 | 2 | (1.7) | 1 | (0.8) | 0 | |
| 結膜炎 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| せつ | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 胃腸炎 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 単純ヘルペス | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |

| | レスポンダー：MK-3222 200 mg からプラセボへの切替群‡ | | レスポンダー：MK-3222 200 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 200 mg 継続投与群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| インフルエンザ | 2 | (1.7) | 0 | | 1 | (2.4) |
| 下気道感染 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| 鼻咽頭炎 | 1 | (0.8) | 2 | (1.7) | 1 | (2.4) |
| 口腔ヘルペス | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| 歯周炎 | 0 | | 0 | | 1 | (2.4) |
| 咽頭炎 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 肺炎 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 副鼻腔炎 | 0 | | 0 | | 1 | (2.4) |
| 皮膚感染 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| 足部白癬 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 癜風 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 上気道感染 | 4 | (3.4) | 7 | (5.9) | 0 | |
| 尿路感染 | 1 | (0.8) | 1 | (0.8) | 0 | |
| ウイルス感染 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| **傷害，中毒および処置合併症** | **1** | **(0.8)** | **0** | | **0** | |
| 皮膚損傷 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| **臨床検査** | **1** | **(0.8)** | **1** | **(0.8)** | **0** | |
| 尿中血陽性 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| C－反応性蛋白増加 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 尿蛋白 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| **代謝および栄養障害** | **0** | | **0** | | **1** | **(2.4)** |
| 痛風 | 0 | | 0 | | 1 | (2.4) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **1** | **(0.8)** | **1** | **(0.8)** | **0** | |
| 背部痛 | 1 | (0.8) | 1 | (0.8) | 0 | |
| **神経系障害** | **1** | **(0.8)** | **0** | | **0** | |
| 浮動性めまい | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **2** | **(1.7)** | **2** | **(1.7)** | **0** | |
| 咳嗽 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 鼻漏 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| 副鼻腔うっ血 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 上気道咳症候群 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| **皮膚および皮下組織障害** | **5** | **(4.2)** | **4** | **(3.4)** | **0** | |
| 皮膚炎 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| びまん性脱毛症 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 湿疹 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 紅斑 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| 滴状乾癬 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| そう痒症 | 0 | | 2 | (1.7) | 0 | |

| | レスポンダー：MK-3222 200 mg からプラセボへの切替群‡ | | レスポンダー：MK-3222 200 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 200 mg 継続投与群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 乾癬 | 3 | (2.5) | 1 | (0.8) | 0 | |
| **血管障害** | **1** | **(0.8)** | **0** | | **0** | |
| 低血圧 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |

† Part 3 で治験薬投与を 1 回以上受けた被験者 (実際に受けた治療法どおりの被験者)
‡ Part 1 で MK-3222 200 mg 群であったが，Part 3 の再無作為割付けでプラセボ群になった被験者 119 例中 20 例 (16.8%) で，プラセボ投与中に有害事象が発現した。
被験者は，各カテゴリーで 1 回のみ計数した。同一の被験者が異なるカテゴリーで計数された場合もある。
MedDRA Version: 19.1

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.3.1 Table 14.3.1-27]

### 2.7.4.5.7.1.4　重篤な有害事象

#### 2.7.4.5.7.1.4.1　Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でプラセボ群又は 100 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 75 レスポンダー（P010 試験）

Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg に無作為に割り付けられ，Part 3 の再割付けでプラセボ又はチルドラキズマブ 100 mg 継続投与になった被験者のうち，28 週に PASI 75 レスポンダーとなった被験者において発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-51 に示した。重篤な有害事象発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群で 5.3%，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群で 1.7%であった。全般的な重篤な有害事象の SOC 別の発現割合は，2 投与群で同程度であった。

**表 2.7.4-51　重篤な有害事象発現被験者（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群であった被験者**

| | レスポンダー：MK-3222 100 mgからプラセボへの切替群‡ | | レスポンダー：MK-3222 100 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 100 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 100 mgからMK-3222 200 mgへの切替群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計† | 114 | | 116 | | 19 | | 19 | |
| 1件以上の重篤な有害事象を発現した被験者数 | 6 | (5.3) | 2 | (1.7) | 3 | (15.8) | 1 | (5.3) |
| 重篤な有害事象を発現しなかった被験者数 | 108 | (94.7) | 114 | (98.3) | 16 | (84.2) | 18 | (94.7) |
| **血液およびリンパ系障害** | **1** | **(0.9)** | **0** | | **0** | | **0** | |
| 貧血 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| **胃腸障害** | **1** | **(0.9)** | **0** | | **0** | | **0** | |
| 食中毒 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | | **0** | | **1** | **(5.3)** | **0** | |
| 非心臓性胸痛 | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| **肝胆道系障害** | **0** | | **0** | | **1** | **(5.3)** | **0** | |
| 胆石症 | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| **感染症および寄生虫症** | **0** | | **0** | | **1** | **(5.3)** | **1** | **(5.3)** |

| | レスポンダー：MK-3222 100 mgからプラセボへの切替群‡ | | レスポンダー：MK-3222 100 mg継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 100 mg継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 100 mgからMK-3222 200 mgへの切替群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 胃腸炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) |
| 副鼻腔炎 | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| **良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)** | **3** | **(2.6)** | **2** | **(1.7)** | **0** | | **0** | |
| 基底細胞癌 | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| 胆道の良性新生物 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ボーエン病 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| 皮膚上皮内癌 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |
| 皮膚有棘細胞癌 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| **神経系障害** | **1** | **(0.9)** | **0** | | **0** | | **0** | |
| 小脳梗塞 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |

† Part 3 で治験薬投与を 1 回以上受けた被験者 (実際に受けた治療法どおりの被験者)
‡ Part 1 で MK-3222 100 mg 群であったが，Part 3 の再無作為割付けでプラセボ群になった被験者 114 例中 6 例 (5.3%) で，プラセボ投与中に有害事象が発現した。
被験者は，各カテゴリーで 1 回のみ計数した。同一の被験者が異なるカテゴリーで計数された場合もある。
MedDRA Version: 19.1
[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.3.1 Table 14.3.1-37]

### 2.7.4.5.7.1.4.2 Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でプラセボ群又は 200 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 75 レスポンダー（P010 試験）

Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 の再割付けでプラセボ群又はチルドラキズマブ 200 mg 継続投与群になった被験者のうち，28 週に PASI 75 レスポンダーとなった被験者において発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-52 に示した。重篤な有害事象の発現割合は，チルドラキズマブ 200 mg 継続投与群で 6.7%，チルドラキズマブ 200 mg からプラセボ投与への切替群で 3.4%であった。全般的な重篤な有害事象の SOC 別の発現割合は，2 投与群で同程度であった。

**表 2.7.4-52　重篤な有害事象発現被験者（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群であった被験者**

| | レスポンダー：MK-3222 200 mg からプラセボへの切替群‡ | | レスポンダー：MK-3222 200 mg継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 200 mg継続投与群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計† | 119 | | 119 | | 41 | |
| 1件以上の重篤な有害事象を発現した被験者数 | 4 | (3.4) | 8 | (6.7) | 5 | (12.2) |
| 重篤な有害事象を発現しなかった被験者数 | 115 | (96.6) | 111 | (93.3) | 36 | (87.8) |
| **心臓障害** | **1** | **(0.8)** | **1** | **(0.8)** | **0** | |
| 狭心症 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 冠動脈疾患 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| **眼障害** | **1** | **(0.8)** | **0** | | **0** | |

| | レスポンダー：MK-3222 200 mg からプラセボへの切替群‡ | | レスポンダー：MK-3222 200 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 200 mg 継続投与群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 白内障 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 黄斑線維症 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | | **2** | **(1.7)** | **0** | |
| 非心臓性胸痛 | 0 | | 2 | (1.7) | 0 | |
| **肝胆道系障害** | **0** | | **0** | | **1** | **(2.4)** |
| 胆嚢炎 | 0 | | 0 | | 1 | (2.4) |
| **免疫系障害** | **0** | | **0** | | **1** | **(2.4)** |
| アナフィラキシー反応 | 0 | | 0 | | 1 | (2.4) |
| **感染症および寄生虫症** | **1** | (0.8) | **2** | (1.7) | **0** | |
| 蜂巣炎 | 1 | (0.8) | 1 | (0.8) | 0 | |
| サルモネラ菌性胃腸炎 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | **0** | | **0** | | **1** | **(2.4)** |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 0 | | 0 | | 1 | (2.4) |
| **良性，悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)** | **0** | | **2** | (1.7) | **2** | **(4.9)** |
| ボーエン病 | 0 | | 0 | | 1 | (2.4) |
| 膵癌 | 0 | | 0 | | 1 | (2.4) |
| 皮膚有棘細胞癌 | 0 | | 2 | (1.7) | 1 | (2.4) |
| **神経系障害** | **0** | | **1** | (0.8) | **0** | |
| 坐骨神経痛 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |
| **生殖系および乳房障害** | **1** | (0.8) | **0** | | **0** | |
| 子宮出血 | 1 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| **血管障害** | **0** | | **1** | (0.8) | **0** | |
| 動脈瘤 | 0 | | 1 | (0.8) | 0 | |

† Part 3 で治験薬投与を 1 回以上受けた被験者 (実際に受けた治療法どおりの被験者)
‡ Part 1 で MK-3222 200 mg 群であったが，Part 3 の再無作為割付けでプラセボ群になった被験者 119 例中 2 例 (1.7%) で，プラセボ投与中に有害事象が発現した。.
被験者は，各カテゴリーで 1 回のみ計数した。同一の被験者が異なるカテゴリーで計数された場合もある。
MedDRA Version: 19.1

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.3.1 Table 14.3.1-36]

### 2.7.4.5.7.1.5　有害事象が原因の投与中止

#### 2.7.4.5.7.1.5.1　Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でプラセボ群又は 100 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 75 レスポンダー（P010 試験）

Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 の再割付けでプラセボ群又はチルドラキズマブ 100 mg 継続投与群になった被験者のうち，28 週に PASI 75 レスポンダーとなった被験者における治験中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4-53 に示した。治験中止に至った有害事象の発現割合は，2 投与群で 0.9%であり，SOC 別の発現割合も 2 投与群で同程度であった。「神経系障害」SOC に属する有害事象 1 件（小脳梗塞）がチルドラキズマブ 100 mg からプラセボへの切替群で，また「皮膚および皮下

組織障害」SOC に属する有害事象 1 件（乾癬）がチルドラキズマブ 100 mg 継続投与群で発現した。

**表 2.7.4-53　治験中止に至った有害事象発現被験者（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群であった被験者**

| | レスポンダー：MK-3222 100 mg からプラセボへの切替群‡ | | レスポンダー：MK-3222 100 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 100 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 100 mgからMK-3222 200 mgへの切替群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計† | 114 | | 116 | | 19 | | 19 | |
| 1件以上の治験中止に至った有害事象を発現した被験者数 | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 1 | (5.3) | 0 | |
| 治験中止に至った有害事象を発現しなかった被験者数 | 113 | (99.1) | 115 | (99.1) | 18 | (94.7) | 19 | (100.0) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **0** | | **0** | | **1** | **(5.3)** | **0** | |
| 関節炎 | 0 | | 0 | | 1 | (5.3) | 0 | |
| **神経系障害** | **1** | **(0.9)** | **0** | | **0** | | **0** | |
| 小脳梗塞 | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| **皮膚および皮下組織障害** | **0** | | **1** | **(0.9)** | **0** | | **0** | |
| 乾癬 | 0 | | 1 | (0.9) | 0 | | 0 | |

†Part 3 で治験薬投与を 1 回以上受けた被験者 (実際に受けた治療法どおりの被験者)
‡Part 1 で MK-3222 100 mg 群であったが，Part 3 の再無作為割付けでプラセボ群になった被験者 114 例中 1 例 (0.9%) で，プラセボ投与中に有害事象が発現した。
被験者は，各カテゴリーで 1 回のみ計数した。同一の被験者が異なるカテゴリーで計数された場合もある。
MedDRA Version: 19.1
[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.3.1 Table 14.3.1-52]

### 2.7.4.5.7.1.5.2　Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でプラセボ群又は 200 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 75 レスポンダー（P010 試験）

Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 の再割付けでプラセボ群又はチルドラキズマブ 200 mg 継続投与群になった被験者のうち，28 週に PASI 75 レスポンダーとなった被験者において治験中止に至った有害事象はみられなかった [表 2.7.4-54]。

**表 2.7.4-54　治験中止に至った有害事象発現被験者（1 回以上投薬された被験者）Part 3: Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群であった被験者**

| | レスポンダー：MK-3222 200 mg からプラセボ投与への切替群‡ | | レスポンダー：MK-3222 200 mg 継続投与群 | | 部分レスポンダー：MK-3222 200 mg 継続投与群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計† | 119 | | 119 | | 41 | |
| 1件以上の治験中止に至った有害事象を発現した被験者数 | 0 | | 0 | | 2 | (4.9) |
| 治験中止に至った有害事象を発現しなかった被験者数 | 119 | (100.0) | 119 | (100.0) | 39 | (95.1) |
| **良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）** | **0** | | **0** | | **1** | **(2.4)** |
| 膵癌 | 0 | | 0 | | 1 | (2.4) |
| **神経系障害** | **0** | | **0** | | **1** | **(2.4)** |
| 振戦 | 0 | | 0 | | 1 | (2.4) |

† Part 3 で治験薬投与を 1 回以上受けた被験者 (実際に受けた治療法どおりの被験者)
‡ Part 1 で MK-3222 200 mg 群であったが，Part 3 の再無作為割付けでプラセボ群になった被験者 119 例のうち，プラセボ投与中に有害事象が発現した被験者は 0 例。
被験者は，各カテゴリーで 1 回のみ計数した。同一の被験者が異なるカテゴリーで計数された場合もある。
MedDRA Version: 19.1

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.3.1 Table 14.3.1-51]

### 2.7.4.5.7.2　リバウンド

P010 試験の Part 3 でチルドラキズマブの効果が認められたレスポンダーのうち，チルドラキズマブ投与中止後にプラセボに再度無作為に割り付けられた被験者を対象としてリバウンド（投与中止後 2 ヵ月以内における，ベースラインの PASI スコアと比較して 125%を超える乾癬の重症度の悪化又は嚢胞性乾癬，乾癬性紅皮症若しくは炎症が更に悪化した乾癬の新たな出現と定義）が認められた被験者の割合を経時的に評価した。Part 3 中にチルドラキズマブ 100 又は 200 mg のいずれにおいても，リバウンドが認められた被験者はなかった。

### 2.7.4.5.8 増量

P010 及び P011 試験において投与量を増量した場合（100 から 200 mg へ増量）の安全性／忍容性を，PASI 部分レスポンダー（PASI スコアのベースラインから ≥ 50%～ < 75%の改善と定義）となったチルドラキズマブ 100 mg 投与被験者を対象に検討した。P010 及び P011 試験の 28～52 週のデータを用いて併合解析（PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析）を行った。当該併合解析では，P010 及び P011 試験の Part 3 全期間（即ち P010 試験では 28～64 週，P011 試験では 28～52 週）における有害事象を対象とした。Part 1（0～12 週）ではチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされ，28 週（Part 3）に PASI 部分レスポンダーとなった被験者を解析の対象とした。チルドラキズマブの用量を 200 mg に増量した被験者と，100 mg に据え置いた被験者間で比較した。併合解析の結果を以下に示した。

#### 2.7.4.5.8.1　有害事象の概要

##### 2.7.4.5.8.1.1　Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でチルドラキズマブ 200 mg 群又は 100 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 部分レスポンダー（PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析）

Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 の再割付けでチルドラキズマブ 200 mg 群又は 100 mg 継続投与群になった被験者のうち，28 週に PASI 部分レスポンダーとなった被験者に発現した有害事象の要約を表 2.7.4-55 に示した。PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析では，1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合が，チルドラキズマブ 100 mg から 200 mg への切替群（75.0%）において，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群（52.5%）に比べて高かった。同様の傾向が，治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合についても認められたが，重篤な有害事象については，チルドラキズマブ 100 mg から 200 mg への切替群で，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群に比べて発現被験者数が少なかった。またチルドラキズマブ 100 から 200 mg への切替群で発現した重篤な有害事象のうち，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できないと判定されたものはなかった。チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群において，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できないと判定された重篤な有害事象が 1 件発現した。

Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 の再割付けでチルドラキズマブ 200 mg 群又は 100 mg 継続投与になった被験者のうち，28 週に PASI 部分レスポンダーとなった被験者において発現した有害事象の要約を更新されたベース試験のデータに基づいて 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 19 に示した。第 III 相試験ベース試験のデータベースに入力された有害事象は，ベース試験のデータベースロック後に，延長試験の eCRF で更新されたため，当該サマリーテーブルを作成した。更新されたサマリーテーブルの結果を表 2.7.4-55 に基づいて検討し，結論に影響しないと判断された。

**表 2.7.4-55　　有害事象の要約_第 III 相試験：PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者**

| | MK-3222 100mg - 100mg | | MK-3222 100mg - 200mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 40 | | 40 | | 80 | |
| with one or more adverse events | 21 | (52.5) | 30 | (75.0) | 51 | (63.8) |
| with no adverse event | 19 | (47.5) | 10 | (25.0) | 29 | (36.3) |
| with drug-related[†] adverse events | 5 | (12.5) | 7 | (17.5) | 12 | (15.0) |
| with serious adverse events | 6 | (15.0) | 1 | (2.5) | 7 | (8.8) |
| with serious drug-related adverse events | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| who died | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued[‡] due to an adverse event | 2 | (5.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.5) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| discontinued due to a serious adverse event | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.
[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 19]

#### 2.7.4.5.8.2　特に注目すべき有害事象

##### 2.7.4.5.8.2.1　Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でチルドラキズマブ 200 mg 群又は 100 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 部分レスポンダー（PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析）

Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為割付けされ，Part 3 の再割付けでチルドラキズマブ 200 mg 群又は 100 mg 継続投与群になった被験者のうち 28 週に PASI 75 部分レスポンダーとなった被験者における，発現割合 ≥ 2%の特に注目すべき有害事象発現例数及び割合を要約した [表 2.7.4-56]。各 SOC の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群とチルドラキズマブ 100 mg から 200 mg への切替群とでおおむね同程度であった。特に注目すべき有害事象について，軽度～中等度の増加傾向が両群で認められたが，症例数が少なかったことから，臨床的意義は判断しなかった。各 SOC の発現割合は，「感染症および寄生虫症」SOC で，チルドラキズマブ 100 から 200 mg への切替群において，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群に比べて高かった（それぞれ 55.0%，30.0%）。

**表 2.7.4-56　有害事象発現被験者（発現割合 ≥2%）_第 III 相試験：PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者**

| | MK-3222 100 mg 継続投与群 | | MK-3222 100 mg から 200 mg への切替群 | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計 | 40 | | 40 | | 80 | |
| 1件以上の有害事象を発現した被験者数 | 21 | (52.5) | 30 | (75.0) | 51 | (63.8) |
| 有害事象を発現しなかった被験者数 | 19 | (47.5) | 10 | (25.0) | 29 | (36.3) |
| **心臓障害** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(2.5)** | **1** | **(1.3)** |
| 右脚ブロック | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| **胃腸障害** | **2** | **(5.0)** | **3** | **(7.5)** | **5** | **(6.3)** |
| 腹痛 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 腹部硬直 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 齲歯 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 下痢 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 大腸ポリープ | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 直腸出血 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 臍ヘルニア | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **2** | **(5.0)** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(2.5)** |
| 胸痛 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 非心臓性胸痛 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 末梢性浮腫 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **肝胆道系障害** | **1** | **(2.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.3)** |
| 胆石症 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **感染症および寄生虫症** | **12** | **(30.0)** | **22** | **(55.0)** | **34** | **(42.5)** |
| 気管支炎 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 蜂巣炎 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 結膜炎 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 憩室炎 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 耳感染 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 膿痂疹性湿疹 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |

| | MK-3222 100 mg 継続投与群 | | MK-3222 100 mg から 200 mg への切替群 | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 丹毒 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 胃腸炎 | 1 | (2.5) | 1 | (2.5) | 2 | (2.5) |
| 消化管感染 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 歯肉炎 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| インフルエンザ | 1 | (2.5) | 3 | (7.5) | 4 | (5.0) |
| ムンプス | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 鼻咽頭炎 | 5 | (12.5) | 8 | (20.0) | 13 | (16.3) |
| 気道感染 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 鼻炎 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 副鼻腔炎 | 1 | (2.5) | 2 | (5.0) | 3 | (3.8) |
| 皮膚細菌感染 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 皮下組織膿瘍 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 上気道感染 | 2 | (5.0) | 3 | (7.5) | 5 | (6.3) |
| 尿路感染 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| ウイルス感染 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| **傷害，中毒および処置合併症** | **4** | **(10.0)** | **1** | **(2.5)** | **5** | **(6.3)** |
| 転倒 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 足骨折 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 靱帯捻挫 | 2 | (5.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.5) |
| 四肢損傷 | 3 | (7.5) | 0 | (0.0) | 3 | (3.8) |
| 皮膚擦過傷 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 皮下血腫 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| **臨床検査** | **2** | **(5.0)** | **2** | **(5.0)** | **4** | **(5.0)** |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 尿中血陽性 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| C－反応性蛋白増加 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 心電図QT延長 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |

| | MK-3222 100 mg 継続投与群 | | MK-3222 100 mg から 200 mg への切替群 | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 尿中ブドウ糖 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 白血球数増加 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **代謝および栄養障害** | **1** | **(2.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.3)** |
| 高血糖 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **5** | **(12.5)** | **1** | **(2.5)** | **6** | **(7.5)** |
| 関節痛 | 3 | (7.5) | 1 | (2.5) | 4 | (5.0) |
| 関節炎 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 背部痛 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 四肢痛 | 2 | (5.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.5) |
| **良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)** | **2** | **(5.0)** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(2.5)** |
| 膀胱移行上皮癌 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 表皮内悪性黒色腫 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **神経系障害** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(7.5)** | **3** | **(3.8)** |
| 坐骨神経痛 | 0 | (0.0) | 2 | (5.0) | 2 | (2.5) |
| 緊張性頭痛 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| **精神障害** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(2.5)** | **1** | **(1.3)** |
| 睡眠障害 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| **腎および尿路障害** | **2** | **(5.0)** | **1** | **(2.5)** | **3** | **(3.8)** |
| 血尿 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 腎結石症 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 蛋白尿 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **2** | **(5.0)** | **2** | **(5.0)** | **4** | **(5.0)** |
| 咳嗽 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 鼻出血 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |

| | MK-3222 100 mg 継続投与群 | | MK-3222 100 mg から 200 mg への切替群 | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 鼻漏 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **3** | **(7.5)** | **4** | **(10.0)** | **7** | **(8.8)** |
| 皮膚炎 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 接触皮膚炎 | 3 | (7.5) | 2 | (5.0) | 5 | (6.3) |
| 湿疹 | 2 | (5.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.5) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 間擦疹 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 乾癬 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 皮膚亀裂 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **血管障害** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(5.0)** | **2** | **(2.5)** |
| 高血圧 | 0 | (0.0) | 2 | (5.0) | 2 | (2.5) |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 2%以上の発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した 。

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 32]

#### 2.7.4.5.8.3　治験薬との因果関係を否定できない 有害事象［治験責任（分担）医師による判定］

##### 2.7.4.5.8.3.1　Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でチルドラキズマブ 200 mg 群又は 100 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 部分レスポンダー（PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析）

Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 の再割付けでチルドラキズマブ 200 mg 群又は 100 mg 継続投与群になった被験者のうち，28 週に PASI 75 部分レスポンダーとなった被験者で認められた，治験薬との因果関係を否定できない有害事象（発現割合 ≥ 1%）を要約した [表 2.7.4-57]。全般的な治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg から 200 mg への切替群（17.5%）において，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群（12.5%）に比べて高かった。主として特に注目すべき有害事象である鼻咽頭炎の発現割合が，チルドラキズマブ 100 から 200 mg への切替群（10.0%）で高く（チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群：5.0%），「感染症および寄生虫症」SOC において，チルドラキズマブ 100 mg から 200 mg への切替群（17.5%）で，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群（7.5%）に比べて発現割合は高かったが，この点を除いて，各 SOC の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群と，チルドラキズマブ 100 mg から 200 mg への切替群とでおおむね同程度であった。

**表 2.7.4-57　治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者（発現割合 ≥1%）_第 III 相試験：PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者**

| | MK-3222 100 mg継続投与群 | | MK-3222 100 mgから200 mgへの切替群 | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計 | 40 | | 40 | | 80 | |
| 1件以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者数 | 5 | (12.5) | 7 | (17.5) | 12 | (15.0) |
| 治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現しなかった被験者数 | 35 | (87.5) | 33 | (82.5) | 68 | (85.0) |
| **胃腸障害** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(2.5)** | **1** | **(1.3)** |
| 齲歯 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **1** | **(2.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.3)** |
| 末梢性浮腫 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **感染症および寄生虫症** | **3** | **(7.5)** | **7** | **(17.5)** | **10** | **(12.5)** |
| インフルエンザ | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| ムンプス | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 鼻咽頭炎 | 2 | (5.0) | 4 | (10.0) | 6 | (7.5) |
| 皮下組織膿瘍 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 上気道感染 | 1 | (2.5) | 1 | (2.5) | 2 | (2.5) |
| 尿路感染 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| **臨床検査** | **1** | **(2.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.3)** |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **1** | **(2.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.3)** |
| 関節痛 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 四肢痛 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | **1** | **(2.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.3)** |
| 膀胱移行上皮癌 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |

| | MK-3222 100 mg継続投与群 | | MK-3222 100 mgから200 mgへの切替群 | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 腎および尿路障害 | **1** | **(2.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.3)** |
| 蛋白尿 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 1%以上の発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した 。

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 46]

#### 2.7.4.5.8.4　重篤な有害事象

##### 2.7.4.5.8.4.1　Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でチルドラキズマブ 200 mg 群又は 100 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 部分レスポンダー（PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析）

Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 の再割付けでチルドラキズマブ 200 mg 又は 100 mg 継続投与になった被験者のうち，28 週に PASI 75 部分レスポンダーとなった被験者で認められた重篤な有害事象の要約を表 2.7.4-58，治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象の要約を表 2.7.4-59 に示した。重篤な有害事象発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群で 15.0%，チルドラキズマブ 100 mg から 200 mg への切替群で 2.5%であった。特に注目すべき SOC のいずれについても，顕著な群間差は認められなかった。チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群の 1 例で，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を否定できないと判定された重篤な有害事象（膀胱移行上皮癌）が発現した。

**表 2.7.4-58　　重篤な有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 III 相試験：PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析_1 回以上投薬された被験者**

| | MK-3222 100 mg継続投与群 | | MK-3222 100 mgから200 mgへの切替群 | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計 | 40 | | 40 | | 80 | |
| 1件以上の重篤な有害事象を発現した被験者数 | 6 | (15.0) | 1 | (2.5) | 7 | (8.8) |
| 重篤な有害事象を発現しなかった被験者数 | 34 | (85.0) | 39 | (97.5) | 73 | (91.3) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **1** | **(2.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.3)** |
| 非心臓性胸痛 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **肝胆道系障害** | **1** | **(2.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.3)** |
| 胆石症 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **感染症および寄生虫症** | **2** | **(5.0)** | **1** | **(2.5)** | **3** | **(3.8)** |
| 丹毒 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 胃腸炎 | 0 | (0.0) | 1 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| 副鼻腔炎 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)** | **2** | **(5.0)** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(2.5)** |
| 膀胱移行上皮癌 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 表皮内悪性黒色腫 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 0%を超える発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した 。
[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 56]

**表 2.7.4-59　治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 III 相試験：PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析 1 回以上投薬された被験者**

| | MK-3222 100 mg 継続投与群 | | MK-3222 100 mgか 200 mgへの切替群 | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計 | 40 | | 40 | | 80 | |
| 1件以上の治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した被験者数 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現しなかった被験者数 | 39 | (97.5) | 40 | (100.0) | 79 | (98.8) |
| **良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)** | **1** | **(2.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.3)** |
| 膀胱移行上皮癌 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 0%を超える発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した 。

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 62]

#### 2.7.4.5.8.5　有害事象が原因の投与中止

##### 2.7.4.5.8.5.1　Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 でチルドラキズマブ 200 mg 群又は 100 mg 継続投与群に再度無作為に割り付けられた PASI 部分レスポンダー（PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析）

Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に無作為に割り付けられ，Part 3 の再割付けでチルドラキズマブ 200 mg 群又は 100 mg 継続投与群になった被験者のうち，28 週に PASI 75 部分レスポンダーとなった被験者で認められ，治験中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4-60 に示した。治験中止に至った有害事象の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群で 5.0%，チルドラキズマブ 100 から 200 mg への切替群で 0.0%であった。チルドラキズマブ 100 mg 継続投与群で認められた治験中止に至った特に注目すべき有害事象は，関節炎（「筋骨格系および結合組織障害」SOC）及び膀胱移行上皮癌［「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC］であった。

.

**表 2.7.4-60　投与中止に至った有害事象発現被験者（発現割合 > 0%）_第 III 相試験：PASI 部分レスポンダー増量安全性併合解析**
**1 回以上投薬された被験者**

| | MK-3222 100 mg継続投与群 | | MK-3222 100 mgから200 mgへの切替群 | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 被験者合計 | 40 | | 40 | | 80 | |
| 1件以上の治験中止に至った有害事象を発現した被験者数 | 2 | (5.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.5) |
| 治験中止に至った有害事象を発現しなかった被験者数 | 38 | (95.0) | 40 | (100.0) | 78 | (97.5) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **1** | **(2.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.3)** |
| 関節炎 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)** | **1** | **(2.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.3)** |
| 膀胱移行上皮癌 | 1 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |

被験者はすべて，該当する行及び列において 1 回のみ計数した
いずれかの投与群で 0%を超える発現割合（四捨五入）の器官別大分類又は特に注目すべき有害事象のみ，本表に記載した 。

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 68]

### 2.7.4.5.9 日本人集団

#### 2.7.4.5.9.1　人種及び民族がチルドラキズマブの薬物動態に与える影響に関する試験（P06306 試験）

##### 2.7.4.5.9.1.1　有害事象の概要

治験に組入れられた 59 例のうち，50 例（85%）で少なくとも 1 件の有害事象が発現した。その内訳は：Part 1 では，白人，中国人，日本人でそれぞれ 17 例（89%），11 例（92%），17 例（77%）であり，Part 2（日本人のみ割付）では 5 例（83%）であった。Part 1 での日本人における用量別の有害事象は 50，200，400mg でそれぞれ 5 例（63%），6 例（100%），6 例（75%）で発現し，用量と有害事象の発現率に相関はなかった。Part 1 で最も多くみられた有害事象は頭痛と注射部位血腫でそれぞれ 5 例（23%）と 4 例（18%）であった。Part 2 の日本人で最も多くみられた有害事象は挫傷と頭痛でそれぞれ 3 例（50%），2 例（33%）であった [付録 2.7.4-65]。

##### 2.7.4.5.9.1.2　治験薬との因果関係を否定できない有害事象

Part 1 の日本人における治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 50，200，400 mg でそれぞれ 3 例（38%），3 例（50%），3 例（38%）であった。最も多くみられた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は注射部位血腫と注射部位紅斑でそれぞれ 4 例（18%），3 例（14%）であった。Part 2 の日本人で治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者はなかった。

##### 2.7.4.5.9.1.3　重篤な有害事象

日本人及び白人それぞれ 1 例に重篤な有害事象が認められた。Part 1 で被験者 [redacted]，2[redacted] 歳日本人男性にチルドラキズマブ 400 mg 皮下投与したところ投与後 63 日に，生命の危険のある自殺念慮がみられた。被験者は試験から脱落し，入院となった。この有害事象は治験担当医によって治験薬投与との因果関係なしと判断された。詳細は 5.3.3.3: p007: 14.3.3.2 に記載した。

##### 2.7.4.5.9.1.4　バイタルサイン

血圧，脈拍，口腔体温は臨床的意義のある変化はなく，健康成人男女における正常範囲であった [5.3.3.3：P06306 :14.3.5]。被験者ごとのデータは 5.3.3.3: p007: 16.2.9.2 に記載した。

##### 2.7.4.5.9.1.5　臨床検査値

臨床検査値は 5.3.3.3: p007: 16.2.8 に記載した。好中球数減少以外は臨床的意義のある変動は観察されなかった。日本人 1 例において好中球減少症が報告されたが，治験薬との因果関係なしと判断された。被験者[redacted]（3[redacted] 歳の日本人女性）は Part 2 でチルドラキズマブ 10 mg/kg の投与を受けていた。被験者[redacted] では，Day 28 に 0.29 × $10^9$/L，Day 30 に 0.68 × $10^9$/L，Day 44 に 1.18 × $10^9$/L（正常範囲は 1.5～8.0 $10^9$/L）であったが，他の時点では正常であった（1.57～4.39 × $10^9$/L）。

#### 2.7.4.5.9.2　P010 試験

158 例の日本人被験者が組入れられた。プラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群にそれぞれ 32 例，64 例，62 例が割り付けられた。ベース試験においてそれぞれの用量で同じ割合で被験者は投薬を完遂した。158 例中 151 例（95.6%）がベース試験の最初の Part 1（12 週間）を完了し，Part 2 に移行した。Part 2 に移行した 151 例のうち 145 例（96.0%）が 16 週間の投薬期間を完了し，Part 3 に移行した。Part 3 に移行した 145 例のうち 142 例（97.9%）が 36 週の投薬期間を完了した。そのうち 120 例（75.9%）がベース試験を完了し，延長試験に参加した。38 例（24.1%）の被験者がベース試験を完了し

たが延長試験には参加しなかった。32 例（20.3%）の被験者は追跡期間に入り，6 例（3.8%）は追跡期間に移行しなかった。

#### 2.7.4.5.9.2.1　有害事象の概要

Part 1 で有害事象が 1 件以上発現した被験者はプラセボ群 32 例中 17 例（53.1%），チルドラキズマブ 100 mg 群 64 例中 31 例（48.4%），200 mg 群 62 例中 23 例（37.1%）であり，治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者はそれぞれ 32 例中 5 例（15.6%），64 例中 7 例（10.9%）及び 62 例中 6 例（9.7%）であった [付録 2.7.4-67]。

Part 2 で有害事象が 1 件以上発現した被験者はチルドラキズマブ 100 mg 群 77 例中 32 例（41.6%）及び 200 mg 群 74 例中 28 例（37.8%）で，治験薬との因果関係を否定できない有害事象が発現した被験者はそれぞれ 77 例中 6 例（7.8%）及び 74 例中 12 例（16.2%）であった [付録 2.7.4-68]。

Part 3 で有害事象が 1 件以上発現した被験者はチルドラキズマブ 100 mg 群 65 例中 47 例（72.3%）及び 200 mg 群 80 例中 54 例（67.5%）で，治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者はそれぞれ 65 例中 12 例（18.5%）及び 80 例中 15 例（18.8%）であった [付録 2.7.4-69]。

Part 1，2，及び 3 でみられた特に注目すべき有害事象（発現割合 ≥ 5%）の要約をそれぞれ付録 2.7.4-70，付録 2.7.4-71，及び付録 2.7.4-72 に示した。有害事象が最も多くみられた SOC は「感染症および寄生虫症」で，Part 1 でプラセボ群 4 例（12.5%），チルドラキズマブ 100 mg 群 16 例（25%），及び 200 mg 群 14 例（22.6%），Part 2 でチルドラキズマブ 100 mg 群 11 例（14.3%）及び 200 mg 群 12 例（16.2 %），Part 3 でチルドラキズマブ 100 mg 群 28 例（43.1%）及び 200 mg 群 31 例（38.8%）で認められた。

#### 2.7.4.5.9.2.2　治験薬との因果関係を否定できない有害事象

Part 1，2，及び 3 でみられた治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約を付録 2.7.4-73，付録 2.7.4-74，及び付録 2.7.4-75 に示した。治験薬との因果関係を否定できない有害事象を 1 件以上発現した日本人被験者は，Part 1 でプラセボ群 5 例（15.6%），チルドラキズマブ 100 mg 群 7 例（10.9%），及び 200 mg 群 6 例（9.7%），Part 2 でチルドラキズマブ 100 mg 群 6 例（7.8%）及び 200 mg 群 12 例（16.2%），Part 3 でチルドラキズマブ 100 mg 群 12 例（18.5%）及び 200 mg 群 15 例（18.8%）であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象が日本人被験者において最も多くみられた SOC は「感染症および寄生虫症」で，Part 1 でプラセボ群 2 例（6.3%），チルドラキズマブ 100 mg 群 2 例（3.1%）及び 200 mg 群 5 例（8.1%），Part 2 でチルドラキズマブ 100 mg 群 2 例（2.6%）及び 200 mg 群 4 例（5.4%），Part 3 でチルドラキズマブ 100 mg 群 5 例（7.7%）及び 200 mg 群 11 例（13.8%）で認められた。

#### 2.7.4.5.9.2.3　治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象

Part 1，2，及び 3 でみられた治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象の要約を付録 2.7.4-76，付録 2.7.4-77，及び付録 2.7.4-78 に示した。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象が 1 件以上発現した日本人被験者は，Part 1 でプラセボ 0 例，チルドラキズマブ 100 mg 群 0 例，及び 200 mg 群 1 例（1.6 %），Part 2 でチルドラキズマブ 100 mg 群 0 例及び 200 mg 群 1 例（1.4%），Part 3 でチルドラキズマブ 100 mg 群 1 例（1.5%）及び 200 mg 群 1 例（1.3%）であった。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象として，Part 1 で喉頭蓋炎，Part 2 でラクナ梗塞，Part 3 で白内障，黄斑線維症，及び睡眠時無呼吸症候群が認められた。

#### 2.7.4.5.9.2.4　治験中止に至った有害事象

Part 1，2，及び 3 において治験中止に至った治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現日本人被験者の要約を，それぞれ付録 2.7.4-79，付録 2.7.4-80，及び付録 2.7.4-81 に示した。治験中止に至った治験薬との因果関係を否定できない有害事象が発現した被験者は Part 1 及び 2 で 0 例，Part 3 ではチルドラキズマブ 100 mg 群で 2 例であった。

#### 2.7.4.5.9.2.5　抗チルドラキズマブ抗体発現を伴った特に注目すべき有害事象

ベース試験にみられた ADA 発現を伴った特に注目すべき有害事象を付録 2.7.4-82 に示した。ADA が検出された被験者は，プラセボ群（プラセボを 1 回以上投与された被験者），チルドラキズマブ 100 mg 群，及び 200 mg 群でそれぞれ 10 例，11 例，12 例であり，そのうち 2 例，8 例，及び 10 例で 1 件以上の有害事象が発現した [付録 2.7.4-82]。

#### 2.7.4.5.9.2.6　臨床検査データ

臨床検査データの要約を 5.3.5.1: p010: Table 14.3.2 through 114, 115 and 116 に示した。臨床検査パラメータに臨床的意義のある群間差は認められなかった。

#### 2.7.4.5.9.2.7　バイタルサイン

バイタルサインのデータの要約を 5.3.5.1: p010: Table 14.3.2 through 117 に示した。バイタルサインに臨床的意義のある群間差は認められなかった。被験者ごとの臨床検査安全性データ一覧を 5.3.5.1: p010: 16.2.8 及び 5.3.5.1: p010: 16.4 に示した。

前述したとおり，日本人被験者に対するチルドラキズマブ投与の安全性が示された。有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合について，日本人集団と全体集団で同様の傾向が認められた。ADA を伴った有害事象，バイタルサイン，臨床検査値所見に特に懸念すべき問題は認められなかった。

### 2.7.4.6　市販後データ

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの安全性，有効性および有効性に関する入手可能な情報に基づいて，チルドラキズマブに関する定期的安全性最新報告（PSUR：5.3.6:PSUR_2019-02）を作成し，チルドラキズマブの現在のベネフィットリスクバランスを評価した。

完了した臨床試験および進行中の臨床試験においてチルドラキズマブを使用した累積被験者数は，2,190 例（健康成人，乾癬患者及び[redacted]患者を含む），活動性強直性脊椎炎，非 X 線撮影軸性脊椎関節炎，及び関節症性乾癬を対象とした進行中の臨床試験（盲検下で実施）においてチルドラキズマブを使用した被験者数は 364 例，また本製品が発売されて以来，本剤を投与された患者数は世界中で 637 例と推定される。

本報告期間中に，安全上の理由から措置は講じられなかった。

有効性及び安全性データを分析したところ，チルドラキズマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されている。リスクプロファイルに変化は認められず，重要なリスク及び潜在的なリスクは引き続きレビューし，必要に応じてその結果を報告する。

### 2.7.4.7　考察

第 IIb 相及び第 III 相臨床試験で，チルドラキズマブ（用量を問わない）を投与された乾癬患者は，全体で 1,994 例であった。ベース試験のチルドラキズマブ平均投与期間は 53.9 週で，これは 2,059.04 人年の曝露期間に相当した。またベース試験＋延長試験におけるチルドラキズマブ平均投与期間は 108.1 週であり，これは 4130.24 人年の曝露期間に相当した（20■年■月■日付）。これらの臨床試験から，チルドラキズマブの安全性及び忍容性を評価する頑健なデータベースが得られた。

チルドラキズマブは，第 IIb 相及び第 III 相試験のプラセボ対照試験期及びベース試験において，忍容性はおおむね良好であった。全投与中止率及び有害事象による投与中止率は，全投与群及び重要な部分集団（年齢別，性別及び人種別）において一貫して低く，同程度であった。プラセボ対照安全性併合解析のデータで，チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 投与被験者において最も多くみられた特に注目すべき有害事象は，鼻咽頭炎，頭痛，疲労，上気道感染，咳嗽，下痢，副鼻腔炎，注射部位疼痛，背部痛，胃腸炎，悪心及び浮動性めまいであった。また，因果関係の否定できない有害事象と判定される可能性がある事象は，下痢，注射部位疼痛，背部痛，胃腸炎，悪心及び浮動性めまいであった [2.7.4.2.4 項]。しかし，これらの有害事象の発現割合は，これより高用量で投与した場合においても低く，また大部分の有害事象発現被験者において発現期間も短期間であり，重症度も低かった。

重篤な有害事象発現又は臨床検査値の変動にチルドラキズマブに関連する重大な安全性上の問題を示唆する傾向は認められなかった。重篤な有害事象発現件数は少なく，特定の事象が高い頻度で発現することはなかった。また重篤な有害事象はチルドラキズマブ群とプラセボ群間で均等に分布した。同様に，臨床検査値についても，チルドラキズマブ群とプラセボ群を比較して臨床的意義のある変動パターンは認められなかった。臨床検査値の変動は間欠的であり，変動幅は小さく，特定の傾向を伴うこともなく，治験薬の中止又は継続に係わりなくおおむね回復した。さらに，プラセボと比較してチルドラキズマブはバイタルサインについても臨床的意義のある変動を誘発しなかった。

当該データから，チルドラキズマブは最大 200 mg までの用量で忍容性はおおむね良好であり，チルドラキズマブに関連する潜在的リスクは添付文書案に記載した。

チルドラキズマブの中核安全性プロファイル

免疫調節薬の既知の作用及び現在得られているチルドラキズマブの臨床試験データを踏まえて，本剤の中核安全性プロファイルは結核の発症又は再燃を含む重篤な感染症，悪性腫瘍，及び過敏症といった幾つかの重大な潜在的リスクで構成された。チルドラキズマブ開発中の FDA との協議の中で，データは限定的ではあるが，抗 IL 12/23p40 抗体であるブリアキヌマブ（乾癬治療薬としての開発は中止されている）の安全性データに心血管リスクの増加を示唆する懸念が示されたことから，MACE を潜在的リスクカテゴリーに追記した。高度の感染症，悪性腫瘍，過敏症反応及び MACE に関連する有害事象をチルドラキズマブの第 IIb 相及び第 III 相試験における Tier 1 及び 2 有害事象に指定し，評価した。

通常，免疫調節薬に伴う重要な潜在的リスクとしてワクチン接種に対する反応に影響することが含まれるが，チルドラキズマブの開発中には評価しなかった。

妊娠時曝露は治験依頼者によりチルドラキズマブの重要な潜在的リスクとは判断されず，現在，安全性情報が十分に得られていない領域である。

Tier 1/Tier 2 有害事象：高度の感染症，悪性腫瘍，過敏症反応，及び MACE

Tier 1 及び 2 有害事象の併合安全性データから，第 IIb 相及び第 III 相試験中の高度の感染症，悪性腫瘍，薬物過敏症反応及び MACE／拡大 MACE 事象の発現割合は，全般的にチルドラキズマブ群で低く，プラセボ群及びエタネルセプト群と同程度であった。2.7.4.2.2.5.1.1 項及び 2.7.4.2.2.5.1.5 項のプラセボ対照安全性併合解析に示すとおり，いずれの Tier 1 又は 2 有害事象の発現割合についても，チルドラキズマブ群でプラセボ群と

統計学的有意差が認められなかった（p 値はすべて統計学的有意差なし）。さらに 2.7.4.2.2.5.1.3 項及び 2.7.4.2.2.5.1.6 項に記載したとおり，ベース試験安全性併合解析における Tier 1 及び 2 有害事象の曝露期間で調整した発現率（100 人年当たりの有害事象発現被験者数）も，チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群はプラセボ群とおおむね同程度であった。ベース試験全体をとおしてチルドラキズマブ 100 mg 又は 200 mg を継続投与した被験者においても，これらの Tier 1 及び 2 有害事象の曝露期間で調整した発現率は低かった。特に注目すべき Tier 1 及び 2 有害事象カテゴリーの詳細を以下に記載した。

1）感染症

プラセボ対照安全性併合解析において「感染症および寄生虫症」SOC 発現割合について，チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群（22.7%及び 21.9%）ではプラセボ群（22.5%）及びエタネルセプト群（23.6%）と同程度であった [表 2.7.4-16]。ベース試験の安全性併合解析では「感染症および寄生虫症」SOC に属する全般的な有害事象の曝露期間で調整した発現率について，チルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群（48.88 及び 52.64）はプラセボ群及びエタネルセプト群（79.50 及び 86.04）よりも低かった [表 2.7.4-17]。

Tier 1 有害事象カテゴリーの「高度の感染症」（規制当局による重篤な有害事象の定義に該当する感染症又は重篤な有害事象として報告されたか否かにかかわらず，抗生物質の静脈内投与を要するすべての感染症）の要約データから，プラセボ対照安全性併合解析において高度の感染症の発現割合もチルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群はプラセボ群と同程度であることが示された（それぞれ 0.1%，0.3%，0.3%）[表 2.7.4-24]。またベース試験の安全性併合解析において，高度の感染症の曝露期間で調整した発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群及びプラセボ群で同程度（それぞれ 1.10，1.61，0.91）であり，エタネルセプト群（1.96）よりもわずかに低かった [表 2.7.4-26]。

チルドラキズマブのプラセボ対照安全性併合解析において報告された特に注目すべき感染症のうち，最も多くみられたものは，鼻咽頭炎，上気道感染，副鼻腔炎及び胃腸炎であり，これらの有害事象の発現割合は，プラセボ群とチルドラキズマブ群で同程度であった。ベース試験の安全性併合解析では，これらの感染症の曝露期間で調整した発現率も，チルドラキズマブ群とプラセボ群で同程度であったが，胃腸炎を除くすべての感染症の曝露期間で調整した発現率はチルドラキズマブ群はプラセボ群よりもわずかに低かった [表 2.7.4-61]。

**表 2.7.4-61　　第 IIb 相及び第 III 相試験で最も多くみられた感染症**

| 感染症 AE | プラセボ対照安全性併合解析 | | | ベース試験の安全性併合解析 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ n = 355 n (%) | 100 mg n = 705 n (%) | 200 mg n = 708 n (%) | プラセボ n = 588 n (m†) | 100 mg n = 1083 n (m†) | 200 mg n = 1041 n (m†) |
| 胃腸炎 | 4 (1.1) | 8 (1.1) | 13 (1.8) | 7 (3.2) | 26 (2.60) | 30 (3.23) |
| 鼻咽頭炎 | 29 (8.2) | 77 (10.9) | 64 (9.0) | 55 (25.13) | 233 (23.34) | 207 (22.29) |
| 副鼻腔炎 | 5 (1.4) | 11 (1.6) | 12 (1.7) | 10 (4.57) | 39 (3.91) | 28 (3.01) |
| 上気道感染 | 10 (2.8) | 13 (1.8) | 21 (3.0) | 32 (14.62) | 63 (6.31) | 86 (9.26) |

n (m†) は，100 人年当たりの有害事象発現率
[Source:表 2.7.4-17 and 表 2.7.4-44]

IL-12/23p40 が欠乏する患者に対する IL-23 阻害薬投与は，特定の感染症に対するリスクとなる可能性がある。2.6.2.2.2.4 項，表 2.6.2.2-4 に記載したとおり，ヒトにおける感染症リスクを予測するために使用される IL-12/23p40 及び IL-12R β1 欠損マウス（マイコバクテリウム属，サルモネラ属の感染リスク），又は TNF 拮抗薬投与マウス（マイコバ

クテリウム属，リステリア属の感染リスク）の非臨床試験マウスモデルに，抗 IL-23p19 モノクローナル抗体を投与した結果，感染症を誘発するリスクは低かったが，TNF 及び IL-12/23p40 それぞれの活性を中和することによって，重大な感染症リスクが生じることが示された。以上のモデルから，IL-23 選択的阻害薬は，従来の抗 IL-12/23p40 抗体療法に比べて，ヒトの感染を誘発するリスクは低い。非臨床試験モデルの所見と一致して，チルドラキズマブの臨床試験では，マイコバクテリウム属又はサルモネラ属感染症のリスク増加は認められていない。そのためこのような感染症に対するリスク軽減対策は必要ないと考えられる。

2）悪性腫瘍

プラセボ対照試験期又はベース試験のいずれにおいても，悪性腫瘍発現について，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群で臨床的意義のある差異は認められなかった。エタネルセプト群における悪性腫瘍の発現割合は，プラセボ対照試験期には他の投与群と同程度であったが，ベース試験の曝露期間で調整した発現率は他の投与群より高かった。

Tier 1 有害事象カテゴリーの「悪性腫瘍」のデータから，プラセボ対照安全性併合解析において，悪性腫瘍，NMSC 及び黒色腫皮膚癌の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群で同程度であることが示された [表 2.7.4-24]。ベース試験の安全性併合解析では，悪性腫瘍，NMSC，及び黒色腫皮膚癌の曝露期間で調整した発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群及びプラセボ群で同程度であった [表 2.7.4-26]。

2.7.4.2.2.5.1 項に記載したとおり，悪性腫瘍，NMSC，及び黒色腫皮膚癌の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群と 200 mg 群で同程度であった。腫瘍の低い発現頻度と，相対的潜伏期間を考慮し，治験依頼者は第 III 相試験の延長試験により，さらに長期の安全性データが得られる癌登録により，当該リスクのより包括的な特徴を経時的に追跡できると考えている。

3）過敏症及び注射部位反応

Tier 1 有害事象カテゴリーの「薬物過敏症反応」のサマリーデータから，プラセボ対照安全性併合解析において薬物過敏症反応の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群で同程度であることが示された（それぞれ 0.1%，0.1%，0.3%）[表 2.7.4-24]。しかし，チルドラキズマブ群で示された発現割合は 2 件の有害事象（各投与群で 1 件）に基づくもので，薬物過敏症反応の基本語でコーディングされているものの，いずれも実際には併用薬（1 例ではクロニジン，他の 1 例ではジクロフェナク）と因果関係があり，治験薬とは因果関係なしであった。プラセボ対照期間中にチルドラキズマブ群で報告された「免疫系障害」SOC における他の事象はすべて非重篤であり，内訳はアレルギー性浮腫 1 件，季節性アレルギー2 件，及び食物アレルギー1 件であった。Tier 1 有害事象に関するベース試験の安全性併合解析において，薬物過敏症反応の曝露期間で調整した発現率もチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群で同程度であった（それぞれ 0.50，0.22，0.46）[表 2.7.4-26]。曝露期間で調整したベース試験の安全性併合解析において，「免疫系障害」SOC で報告された唯一の SAE は，チルドラキズマブ 200 mg 群で発現した節足動物刺傷に併発したアナフィラキシー反応の 1 件であり，治験薬との因果関係なしと判定された [付録 2.7.4-34]。

これに反し IL-17 阻害薬であるセクキヌマブ及びイキセキズマブについて，セクキヌマブの臨床試験ではアナフィラキシー及び蕁麻疹，イキセキズマブの臨床試験では血管浮腫や蕁麻疹などの重篤な過敏症反応が発現したことが米国の処方薬情報で示されている。IL-12/23 阻害薬ウステキヌマブについてアナフィラキシー及び血管浮腫等の重篤な過敏症は，臨床試験中には認められなかったが，市販後有害事象として報告されている。

ISR の発現割合は，Tier 1 有害事象のプラセボ対照安全性併合解析において，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群で同程度であった（それぞれ 3.4%，4.0%，2.3%）。一方，エタネルセプトにおける ISR の発現割合はこれらより高かった

（56 例，17.9%）[表 2.7.4-24]。ISR のうち，プラセボ対照安全性併合解析において，各投与群において > 1%で発現したものは，注射部位疼痛のみであった（チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群でそれぞれ 1.4%，1.3%，0.8%）。曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率 > 1 例の有害事象に関するベース試験の安全性併合解析において，注射部位疼痛の曝露期間で調整した発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群で同程度であった（それぞれ 1.20，1.40，1.83）[表 2.7.4-17]。Tier 1 有害事象に関するベース試験の安全性併合解析では，ISR の曝露期間で調整した発現率もチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群で同程度であり（それぞれ 3.41，4.52，5.03），エタネルセプト群よりも低かった（40.41）[表 2.7.4-26]。

4）主要心血管イベント（MACE）

Tier 1 有害事象カテゴリーの「判定で確定した拡大 MACE」（非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，不安定狭心症，冠動脈血管再建術，「心血管死」又は「突然死」と判定された CV 死）の要約データから，プラセボ対照安全性併合解析において「判定で確定した拡大 MACE」の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ（それぞれ 0.1%，0.1%，0.0%），並びにエタネルセプト（0.3%）で同程度であることが示された [表 2.7.4-24]。ベース試験の安全性併合解析において，「判定で確定した拡大 MACE」の曝露期間で調整した発現率もチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群（それぞれ 0.40，0.65，0.46），並びにエタネルセプト群（0.65）で同程度であった [表 2.7.4-26]。

Tier 2 有害事象カテゴリーの「判定で確定した MACE」の要約データから，プラセボ対照安全性併合解析において「判定で確定した MACE」の発現割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群（それぞれ 0.1%，0.0%，0.0%），並びにエタネルセプト（0.0%）で同程度であることが示された [表 2.7.4-28]。ベース試験の安全性併合解析において「判定で確定した MACE」の曝露期間で調整した発現率も，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群（それぞれ 0.40，0.65，0.46），並びにエタネルセプト群（0.65）で同程度であることが示された [表 2.7.4-29]。

発現割合 >0%の有害事象に関するプラセボ対照安全性併合解析において，「心臓障害」SOC で認められた全有害事象の発現割合はチルドラキズマブ 100 mg 群と 200 mg 群で同程度（それぞれ 1.3%，0.6%）であり，プラセボ群（2.0%）及びエタネルセプト群（1.9%）に比べてわずかに低い傾向が認められた [表 2.7.4-16]。「心臓障害」SOC で認められた重篤な有害事象の発現割合もチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群で同程度（それぞれ 0.3%，0.4%，0.3%） であったが，エタネルセプト群（0.6%）ではわずかに高い傾向がみられた [表 2.7.4-19]。

曝露期間で調整したベース試験の安全性併合解析では，「心臓障害」SOC で認められた全有害事象の曝露期間で調整した発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群と 200 mg 群で同程度であり（それぞれ 3.01，2.15），プラセボ群（4.11）及びエタネルセプト群（5.21）に比べて低い傾向がみられた [表 2.7.4-17]。また「心臓障害」SOC で認められた重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群でそれぞれ 0.60，0.86，0.46 であり，エタネルセプト群で 1.30 であった [表 2.7.4-19]。

2.7.4.2.2.5.1.4 項に記載されているとおり，判定で確定した心血管イベントの曝露期間で調整した発現率は全投与群で同程度であり，判定で確定した MACE の曝露期間で調整した発現率はチルドラキズマブ 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 0.40，0.32，プラセボ群で 0.46，エタネルセプト群で 0.00 であった [表 2.7.4-27]。

乾癬は他の多くの自己免疫疾患と同様に心血管イベントのリスク増大と関連することが明らかとなっている。乾癬は多くの合併症を伴う全身性疾患であり，乾癬に罹患すると高血圧，糖尿病，肥満及び脂質異常症といった心血管リスク因子が増加する（Prey, 2010，Qureshi, 2009，Mehta, 2012）。また乾癬患者では，MACE のリスクが，測定された心血管リスク因子に基づく予測を超えて増加する可能性がある（Mehta, 2011）。近年報告さ

れたメタアナリシス（Armstrong, 2013a）によると，軽症から重症の乾癬患者では，心筋梗塞及び脳卒中のリスクが増加しており，重症の乾癬患者ではさらに心血管死のリスクも増加することが明らかとなった。

抗 IL-12/23 抗体製剤であるブリアキヌマブの投与中止に伴う心血管リスクの性質に関して異なる見解が報告されており（Ryan, 2011，Tzellos, 2012，Dommasch, 2014），当該事項を憂慮した FDA から，チルドラキズマブの開発計画において MACE 及び拡大 MACE を評価することが要請された。Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry（乾癬の縦断的評価と登録）に組入れられた被験者 12,093 例（40,388 人年）に関するデータ 2,014 件を解析した結果，MACE の全般的発現率は 0.33（100 人年） であり，他の抗 IL-12/23 抗体製剤であるウステキヌマブ，又はその他の生物製剤のいずれにおいても MACE のリスク増加は認められなかった（Papp, 2015）。チルドラキズマブについて判定で確定した MACE の曝露期間で調整した発現率は，ウステキヌマブや他の生物製剤での発現率と同程度であり，前述のとおりチルドラキズマブ 100 mg 群と 200 mg 群でそれぞれ 0.40，0.32 であった。

ワクチン接種による影響

ワクチン接種による影響は，チルドラキズマブ開発中に特に検討していない。基礎療法として免疫抑制療法を受けている被験者では，不活化ワクチンはおおむね安全であるが，免疫抑制の程度に応じて，免疫応答及び感染防御が阻害される可能性があり，また免疫抑制状態の被験者では，生ワクチン接種で重度の反応が誘発される場合もある。生物製剤療法を受けている被験者でのワクチン接種の有効性についてのデータは少ないが，ワクチン接種が必要な場合は，免疫抑制療法を開始する前に実施すること（Löbermann, 2012）が推奨されている。チルドラキズマブによる治療を開始する前に，現行の予防接種ガイドラインに従って，接種対象年齢に応じた予防接種を受けておくこと，及びチルドラキズマブ投与患者は，生ワクチンの接種を受けないことを，医師及び患者用添付文書に注意喚起することを提案する。

チルドラキズマブへの妊娠時曝露

ヒトにおけるチルドラキズマブへの妊娠時曝露に関する臨床データは極めて少ない。臨床開発中のチルドラキズマブへの妊娠時曝露で，転帰が判明しているものは，今のところ第 IIb 相及び第 III 相試験では 11 件の報告がある。妊娠時曝露 11 件すべての詳細を 2.7.4.5.4 項に示した。

チルドラキズマブの非臨床生殖毒性試験の結果は，2.7.6.6.6 項に記載した。非臨床生殖毒性試験のヒトへの外挿性の有無は不明である。現時点では，チルドラキズマブのヒトへの妊娠時曝露の経験が少ないことから，登録システムを用いてさらに長期の安全性データを蓄積し，妊娠時曝露に伴って起こり得るリスクを検討する予定である。

ADA の安全性に対する影響

治験薬との因果関係を否定できない有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，TE-POS 被験者群と ADA 陰性／未確定（併合）例群で同程度であった [2.7.4.2.2.6 項]。さらに免疫原性と関連する可能性のある有害事象の発現割合は，TE-POS 被験者のいずれのカテゴリーにおいても，ADA 陰性被験者に比した明白な傾向は認められなかった [2.7.4.2.2.6.2 項，2.7.4.2.2.6.3 項]。

乾癬の治療薬として開発された生物製剤に伴うリスク

チルドラキズマブと同様の作用機序を有する他の尋常性乾癬に対する生物製剤は，IL-17 経路の免疫調節に直接又は間接的に関与し，その開発段階において多数の安全性問題が検出された。安全上の問題として抗 IL-12/ 23 抗体製剤ウステキヌマブの開発中に検出された可逆性後頭葉白質脳症症候群（RPLS），抗 IL-17 抗体製剤セクキヌマブ及びイキセキズマブの開発中に検出された好中球減少症，並びに抗 IL-17 受容体抗体製剤ブロダル

マブ開発中に検出された自殺念慮及び自殺関連行動（SIB）が挙げられる。チルドラキズマブの臨床開発中にこのような安全性上の問題に関するシグナルは検出されなかった。

可逆性後頭葉白質脳症症候群

RPLS の典型的な症状は頭痛，脳症，視覚障害，及び痙攣発作であり，神経画像所見で可逆性の皮質下血管原性脳浮腫が認められること（梗塞は認められない）を臨床的特徴とする（Lee, 2008）。RPLS は高血圧，自己免疫疾患，及び／又は細胞毒性医薬品や免疫抑制剤投与に起因することが多く，患者の 50～70%で中等度～高度の高血圧が認められ，降圧剤投与により徴候及び症状が急速に改善する（Gratton, 2011）。抗 IL 12/23 抗体製剤ウステキヌマブの開発計画中に RPLS の症例が 1 例認められたが，抗 IL-17 抗体製剤セクキヌマブ及びイキセキズマブの臨床開発中に RPLS は発現しなかった。RPLS はチルドラキズマブの臨床試験でも報告されていない。また RPLS に関連する徴候又は症状と考えられる有害事象（痙攣発作，脳症，高血圧，及び神経画像の異常に関連する事象）をレビューしたところ，RPLS の診断に合致する症例は検出されなかった。

好中球減少症

好中球減少症は抗 IL-12/23 抗体製剤ウステキヌマブの臨床試験では，因果関係の否定できない有害事象として検出されなかったが，抗 IL-17 抗体製剤セクキヌマブ及びイキセキズマブの臨床試験では好中球減少症の報告があり，イキセキズマブの添付文書（トルツ®添付文書, 2018）の「使用上の注意」の欄に特に好中球減少症のリスクに関する記述がある。またセクキヌマブの米国添付文書（USPI COSENTYX®, 2018）には，好中球減少症は臨床試験のプラセボ対照期に発現割合 1%未満であった副作用であること（セクキヌマブ投与に起因した好中球減少症の大部分の症例は一過性で可逆性であること），好中球減少症発現例に重篤な感染症は併発しなかったことが記載されている。イキセキズマブの USPI（USPI TALTZ®, 2018）には，臨床試験の 60 週間の投与期間中に好中球減少症を発現した被験者は，イキセキズマブ群で 11%，プラセボ群で 3%であったことが記載されている。また，12 週間のプラセボ対照臨床試験における Grade 3 以上の好中球減少症（< 1000/mm$^3$）の発現割合は，イキセキズマブ群で 0.2%，プラセボ群で 0.1%であったと記載されている

チルドラキズマブのプラセボ対照安全性併合解析における有害事象では [付録 2.7.4-41]，チルドラキズマブ 200 mg 群において「血液およびリンパ系障害」SOC に属する非重篤な好中球減少症が 1 件（0.1%）発現した。白血球減少症の報告はなかった。「臨床検査」SOC では，白血球数の減少に関連する有害事象は報告されなかった。また，曝露期間で調整したベース試験の安全性併合解析における全有害事象をレビューした結果 [付録 2.7.4-31]，発熱性好中球減少症（基礎疾患である AML に併発）1 件が，チルドラキズマブ 100 mg 群の 1 例（100 人年当たり 0.10），好中球減少症 2 件が 100 mg 群（0.20），好中球減少症 2 件が 200 mg 群（0.22）で発現し，すべて非重篤であった。白血球減少症は認められなかった。「臨床検査」SOC については，白血球数減少の 1 件がチルドラキズマブ 200 mg 群で発現したが（100 人年当たり 0.11），その他には白血球減少に関連した有害事象は認められなかった。

安全性データをレビューした結果，白血球減少に関連する有害事象の報告は極めてまれであった。これらの安全性データは，チルドラキズマブと好中球減少症の因果関係を裏付けるものではなかった。

自殺念慮

2015 年にチルドラキズマブの開発中に発現した SIB に関連した安全性情報が Merck Risk Management Safety Team によりレビューされた。レビューでは自殺既遂の報告は検出されなかった。2015 年はブロダルマブ開発中に発現した SIB の安全性シグナル（推定的）が公表された年であった。チルドラキズマブ開発の全期間をとおして，非致死的な SIB 事象は 2 件報告されたのみである。1 件は第 I 相試験の報告で [5.3.3.3: p007]，ギャンブルによる多額の負債を抱え，その他にも心理社会的ストレスに直面していた被験者に

おける自殺念慮を伴った環境上の影響であると記載されていた。他の 1 件は第 III 相試験からの報告で [5.3.5.1: p010]，精神分裂症の既往歴のために抗精神病薬療法を受けている被験者における自殺企図であった。いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判定された。当該 2 事象についての CIOMS を各治験の CSR に示した [5.3.3.3: p007，5.3.5.1: p010]。

当該レビューの時点で認められた少数の SIB 症例はそれぞれが明白な交絡因子を有し，特に該当する患者集団ではうつ病の発現割合が増加することが周知であることを鑑み，これらの症例が SIB 発現のシグナルを構成しているとは考えられなかった。自殺関連事象の調査の際にコロンビア大学によって作成された分類 Columbia Classification Algorithm for Suicide Assessment（C-CASA）（Posner, 2007）の後向きレビュー，2012 年の FDA ガイダンスに記載の Suicidal Ideation and Behavior: Prospective Assessment of Occurrence in Clinical Trials あるいはガイダンスに記載されている第 III 相試験被験者（当該時点に，被験者の組入れは既に完了）の前向きスクリーニングの何れも，チルドラキズマブには必要ないと判断された。治験依頼者はその後の第 III 相試験ベース試験及び延長試験の安全性データを，この種の事象について発現例数を継続的にモニタリングし，第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の治験実施計画書における完了済みのベース試験において，SIB 事象は他に検出されなかったことを確認した。治験依頼者は P011 試験の延長試験に 1[redacted] 歳からうつ病の既往歴があり，「労働状況」に関連した心理社会的ストレスを有する 2[redacted] 歳男性被験者で，治験責任医師により「自殺企図を伴ったうつ病の悪化」と報告された非致死的 SIB 事象の情報を入手した。当該事象発現時に，被験者は治験薬を約 3 年間投与されており，治験責任（分担）医師により当該事象は治験薬との因果関係なしと判定されたことから，治験薬の投与を継続した。当該被験者についての CIOMS を 5.3.5.1: p011 に示した。

### 2.7.4.8　結論

第 III 相試験で検討した用量で観察したところ，チルドラキズマブは優れた安全性プロファイルを有し，忍容性もおおむね良好であった。チルドラキズマブを最長 64 週間投与したデータでは，投与後，遅発性の重大な有害事象発現リスクはなく，有害事象の発現傾向に変化はなかった。全般的な安全性プロファイルには，年齢，性別，人種，民族，BMI，及び地理的地域に関わりなく，一貫性が認められた。プラセボ対照安全性併合解析データでは，チルドラキズマブ 100 mg 群又は 200 mg 群で最も多くみられた特に注目すべき有害事象は，鼻咽頭炎，頭痛，疲労，上気道感染，及び咳嗽であった。因果関係の否定できない有害事象のうち本剤と関連する可能性の高い事象は，下痢，注射部位疼痛，背部痛，胃腸炎，悪心，及び浮動性めまいであった。

乾癬治療に使用される免疫調節剤に伴う感染症，悪性腫瘍，過敏症，ISR，及び MACE などの重大な潜在的リスクについて，エタネルセプトと直接比較した結果にもとづいてチルドラキズマブの安全性プロファイルは市販薬と比較して同等又は優れていると推察された。チルドラキズマブでは乾癬治療に用いられる他の生物製剤にみられる RPLS，好中球減少症，及び自殺念慮に関する安全性上の懸念を裏付ける証拠が不足していると考えられた。チルドラキズマブの妊娠時の曝露は入手可能な臨床データが少なく，ヒトの妊娠に非臨床試験生殖毒性所見を外挿できるかどうかは不明である。

以上のデータから，チルドラキズマブは最大 200 mg までの用量で概ね忍容性は良好であり，チルドラキズマブの安全性プロファイルは，乾癬を適応症とする他の生物製剤で判明しているリスクプロファイルと一致するという結論に至ったチルドラキズマブに特有の安全性の問題も検出されなかった。他の生物製剤で認められた一部の安全性上の懸念は，チルドラキズマブにはみられなかった。

# 9 APPENDIX

## 付録 2.7.4-1
## 被験者の特性
## 第 I 相試験
## 無作為割付けされた全被験者

| | Psoriasis | | Healthy | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 97 | | 125 | | 222 | |
| **Gender** | | | | | | |
| Male | 74 | (76.3) | 59 | (47.2) | 133 | (59.9) |
| Female | 23 | (23.7) | 66 | (52.8) | 89 | (40.1) |
| **Age (Years)** | | | | | | |
| <18 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 18 to 65 | 97 | (100.0) | 125 | (100.0) | 222 | (100.0) |
| >65 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Mean | 45.8 | | 25.3 | | 34.2 | |
| SD | 12.0 | | 6.6 | | 13.8 | |
| Median | 47.0 | | 23.0 | | 28.5 | |
| Range | 22 to 65 | | 18 to 45 | | 18 to 65 | |
| **Race** | | | | | | |
| American Indian Or Alaska Native | 2 | (2.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.9) |
| Asian | 3 | (3.1) | 52 | (41.6) | 55 | (24.8) |
| Black Or African American | 3 | (3.1) | 0 | (0.0) | 3 | (1.4) |
| Multiracial | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.5) |
| Native Hawaiian Or Other Pacific Islander | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.5) |
| White | 89 | (91.8) | 71 | (56.8) | 160 | (72.1) |
| **Ethnicity** | | | | | | |
| Hispanic Or Latino | 7 | (7.2) | 11 | (8.8) | 18 | (8.1) |
| Not Hispanic Or Latino | 90 | (92.8) | 114 | (91.2) | 204 | (91.9) |
| **Height(cm)** | | | | | | |
| Subjects with data | 97 | | 125 | | 222 | |
| Mean | 174 | | 169 | | 171 | |
| SD | 8 | | 9 | | 9 | |
| Median | 174 | | 169 | | 171 | |
| Range | 153 to 193 | | 152 to 192 | | 152 to 193 | |
| **Weight(Kg)** | | | | | | |
| Subjects with data | 97 | | 125 | | 222 | |
| Mean | 95 | | 65 | | 78 | |
| SD | 20 | | 14 | | 22 | |
| Median | 93 | | 63 | | 73 | |
| Range | 60 to 157 | | 46 to 124 | | 46 to 157 | |
| **BMI(kg/m[2])** | | | | | | |
| Subjects with data | 97 | | 125 | | 222 | |

Subject Characteristics
(Phase 1 Trials)
All Subjects as Randomized

| | Psoriasis | | Healthy | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **BMI(kg/m[2])** | | | | | | |
| Mean | 31 | | 23 | | 26 | |
| SD | 6 | | 4 | | 7 | |
| Median | 31 | | 22 | | 24 | |
| Range | 21 to 48 | | 18 to 43 | | 18 to 48 | |
| **PASI** | | | | | | |
| Subjects with data | 97 | | 0 | | 97 | |
| Mean | 20 | | | | 20 | |
| SD | 8 | | | | 8 | |
| Median | 17 | | | | 17 | |
| Range | 11 to 44 | | | | 11 to 44 | |

Source: [ISSPH1: analysis-adsl] [ISSPH1: tabulations-aeplus; seplus]　SourceはSASシステム中の電子的データのため5章に含めなかった。

**付録 2.7.4-2**
**集団別のチルドラキズマブへの暴露状況**
**（第 I 相試験）**
**集団別の MK-3222 への暴露状況**

| Subject in Population | MK-3222 | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| | Single Dose | | Multiple Doses | | |
| | n | (%) | n | (%) | n |
| Healthy | 103 | (98.10) | 0 | (00.00) | 103 |
| Psoriasis | 2 | (1.90) | 73 | (100.00) | 75 |
| Total | 105 | | 73 | | 178 |

Source: [ISSPH1: tabulations-explus; dmplus]　SourceはSASシステム中の電子的データのため5章に含めなかった。

**付録 2.7.4-3**
**集団別のプラセボへの暴露状況**
**第 I 相試験**
**集団別のプラセボへの暴露状況**

| Subject in Population | Placebo | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| | Single Dose | | Multiple Doses | | |
| | n | (%) | n | (%) | n |
| Healthy | 15 | (100.00) | 0 | (00.00) | 15 |
| Psoriasis | 0 | (00.00) | 20 | (100.00) | 20 |
| Total | 15 | | 20 | | 35 |

Source: [ISSPH1: tabulations-explus; dmplus]　SourceはSASシステム中の電子的データのため5章に含めなかった。

**付録 2.7.4-4**
**投与群別の被験者特性 第 I 相試験 - 健常人集団**
**1 回以上投与された全被験者**

| | Total MK-3222 | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 103 | | 15 | | 118 | |
| **Gender** | | | | | | |
| Male | 49 | (47.6) | 7 | (46.7) | 56 | (47.5) |
| Female | 54 | (52.4) | 8 | (53.3) | 62 | (52.5) |
| **Age (Years)** | | | | | | |
| 0 to 17 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 18 to 24 | 64 | (62.1) | 6 | (40.0) | 70 | (59.3) |
| 25 to 44 | 38 | (36.9) | 9 | (60.0) | 47 | (39.8) |
| 45 to 64 | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) |
| 65 to 74 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| >74 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Mean | 25.0 | | 25.2 | | 25.1 | |
| SD | 6.6 | | 6.0 | | 6.5 | |
| Median | 23.0 | | 25.0 | | 23.0 | |
| Range | 18 to 45 | | 19 to 43 | | 18 to 45 | |
| **Race** | | | | | | |
| Asian | 46 | (44.7) | 3 | (20.0) | 49 | (41.5) |
| Multiracial | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) |
| Native Hawaiian Or Other Pacific Islander | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) |
| White | 55 | (53.4) | 12 | (80.0) | 67 | (56.8) |
| **Ethnicity** | | | | | | |
| Hispanic Or Latino | 7 | (6.8) | 3 | (20.0) | 10 | (8.5) |
| Not Hispanic Or Latino | 96 | (93.2) | 12 | (80.0) | 108 | (91.5) |
| **Height(cm)** | | | | | | |
| Subjects with data | 103 | | 15 | | 118 | |
| Mean | 168 | | 173 | | 169 | |
| SD | 9 | | 11 | | 9 | |
| Median | 169 | | 174 | | 169 | |
| Range | 152 to 192 | | 156 to 188 | | 152 to 192 | |
| **Weight(Kg)** | | | | | | |
| Subjects with data | 103 | | 15 | | 118 | |
| Mean | 63 | | 73 | | 65 | |
| SD | 12 | | 17 | | 13 | |
| Median | 62 | | 73 | | 62 | |
| Range | 48 to 124 | | 46 to 110 | | 46 to 124 | |
| **BMI(kg/m[2])** | | | | | | |
| Subjects with data | 103 | | 15 | | 118 | |

Subject Characteristics by Treatment Category Phase 1 Trials - Healthy Population
All Subjects as Treated

| | Total MK-3222 | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **BMI(kg/m[2])** | | | | | | |
| Mean | 22 | | 24 | | 23 | |
| SD | 3 | | 6 | | 4 | |
| Median | 22 | | 23 | | 22 | |
| Range | 19 to 41 | | 18 to 43 | | 18 to 43 | |

Source: [ISSPH1: analysis-adsl]　SourceはSASシステム中の電子的データのため5章に含めなかった。

**付録 2.7.4-5**
**投与群別の被験者特性 第 I 相試験 - 乾癬患者集団**
**1 回以上投与された全被験者**

| | MK-3222 | | MK-3222 + other | | Other | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 75 | | 18 | | 20 | | 20 | | 96 | |
| **Gender** | | | | | | | | | | |
| Male | 56 | (74.7) | 12 | (66.7) | 13 | (65.0) | 16 | (80.0) | 73 | (76.0) |
| Female | 19 | (25.3) | 6 | (33.3) | 7 | (35.0) | 4 | (20.0) | 23 | (24.0) |
| **Age (Years)** | | | | | | | | | | |
| <18 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 18 to 65 | 75 | (100.0) | 18 | (100.0) | 20 | (100.0) | 20 | (100.0) | 96 | (100.0) |
| >65 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Mean | 45.7 | | 38.4 | | 40.2 | | 45.5 | | 45.8 | |
| SD | 12.2 | | 12.4 | | 13.1 | | 11.6 | | 12.1 | |
| Median | 48.0 | | 38.5 | | 39.0 | | 47.0 | | 47.5 | |
| Range | 22 to 65 | | 22 to 60 | | 22 to 63 | | 25 to 61 | | 22 to 65 | |
| **Race** | | | | | | | | | | |
| American Indian Or Alaska Native | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.1) |
| Asian | 3 | (4.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.1) |
| Black Or African American | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (5.0) | 3 | (3.1) |
| White | 68 | (90.7) | 18 | (100.0) | 20 | (100.0) | 19 | (95.0) | 88 | (91.7) |
| **Ethnicity** | | | | | | | | | | |
| Hispanic Or Latino | 7 | (9.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 7 | (7.3) |
| Not Hispanic Or Latino | 68 | (90.7) | 18 | (100.0) | 20 | (100.0) | 20 | (100.0) | 89 | (92.7) |

Subject Characteristics by Treatment Category Phase 1 Trials - Psoriasis Population
All Subjects as Treated

| | MK-3222 | | MK-3222 + other | | Other | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Height(cm)** | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 75 | | 18 | | 20 | | 20 | | 96 | |
| Mean | 173 | | 172 | | 172 | | 176 | | 174 | |
| SD | 8 | | 9 | | 9 | | 8 | | 8 | |
| Median | 173 | | 172 | | 172 | | 178 | | 174 | |
| Range | 153 to 193 | | 157 to 189 | | 157 to 189 | | 161 to 185 | | 153 to 193 | |
| **Weight(Kg)** | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 75 | | 18 | | 20 | | 20 | | 96 | |
| Mean | 93 | | 84 | | 84 | | 102 | | 95 | |
| SD | 18 | | 13 | | 12 | | 26 | | 20 | |
| Median | 91 | | 85 | | 85 | | 98 | | 93 | |
| Range | 60 to 144 | | 60 to 110 | | 60 to 110 | | 70 to 157 | | 60 to 157 | |
| **BMI(kg/m[2])** | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 75 | | 18 | | 20 | | 20 | | 96 | |
| Mean | 31 | | 28 | | 28 | | 33 | | 31 | |
| SD | 6 | | 4 | | 3 | | 8 | | 6 | |
| Median | 31 | | 30 | | 30 | | 33 | | 31 | |
| Range | 21 to 48 | | 22 to 32 | | 22 to 32 | | 21 to 48 | | 21 to 48 | |
| **PASI** | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 75 | | 18 | | 20 | | 20 | | 96 | |
| Mean | 20 | | 21 | | 20 | | 19 | | 20 | |
| SD | 7 | | 9 | | 8 | | 10 | | 8 | |
| Median | 17 | | 18 | | 17 | | 16 | | 17 | |
| Range | 12 to 42 | | 13 to 42 | | 12 to 42 | | 11 to 44 | | 11 to 44 | |

Source: [ISSPH1: analysis-adsl] SourceはSASシステム中の電子的データのため5章に含めなかった。

# 付録 2.7.4-6
# 被験者特性
# 第 IIb 相及び第 III 相試験のベース試験
# 無作為割付けされた全被験者

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | All MK-3222 (5mg, 25mg, 100mg, 200mg) | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 357 | | 705 | | 708 | | 1,413 | | 1,547 | | 313 | | 2,217 | |
| **Gender** | | | | | | | | | | | | | | |
| M | 250 | (70.0) | 503 | (71.3) | 516 | (72.9) | 1,019 | (72.1) | 1,110 | (71.8) | 222 | (70.9) | 1,582 | (71.4) |
| F | 107 | (30.0) | 202 | (28.7) | 192 | (27.1) | 394 | (27.9) | 437 | (28.2) | 91 | (29.1) | 635 | (28.6) |
| **Age (years)** | | | | | | | | | | | | | | |
| <65 | 320 | (89.6) | 644 | (91.3) | 650 | (91.8) | 1,294 | (91.6) | 1,417 | (91.6) | 282 | (90.1) | 2,019 | (91.1) |
| >=65 | 36 | (10.1) | 61 | (8.7) | 58 | (8.2) | 119 | (8.4) | 130 | (8.4) | 31 | (9.9) | 197 | (8.9) |
| Unknown | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Subjects with data | 356 | | 705 | | 708 | | 1413 | | 1547 | | 313 | | 2216 | |
| Mean | 47.0 | | 45.5 | | 45.5 | | 45.5 | | 45.5 | | 45.8 | | 45.8 | |
| SD | 12.7 | | 13.3 | | 13.4 | | 13.3 | | 13.3 | | 14.0 | | 13.3 | |
| Median | 47.0 | | 45.0 | | 46.0 | | 46.0 | | 45.0 | | 48.0 | | 46.0 | |
| Range | 19 to 76 | | 18 to 82 | | 18 to 80 | | 18 to 82 | | 18 to 82 | | 19 to 81 | | 18 to 82 | |
| **Race** | | | | | | | | | | | | | | |
| American Indian Or Alaska Native | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Black Or African American | 7 | (2.0) | 21 | (3.0) | 16 | (2.3) | 37 | (2.6) | 39 | (2.5) | 8 | (2.6) | 54 | (2.4) |
| Native Hawaiian Or Other Pacific Islander | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 5 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| White | 280 | (78.4) | 569 | (80.7) | 566 | (79.9) | 1,135 | (80.3) | 1,244 | (80.4) | 289 | (92.3) | 1,813 | (81.8) |
| Asian | 56 | (15.7) | 93 | (13.2) | 109 | (15.4) | 202 | (14.3) | 225 | (14.5) | 10 | (3.2) | 291 | (13.1) |

Subject Characteristics
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | All MK-3222 (5mg, 25mg, 100mg, 200mg) | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Race** | | | | | | | | | | | | | | |
| Multi-Racial | 7 | (2.0) | 15 | (2.1) | 8 | (1.1) | 23 | (1.6) | 23 | (1.5) | 3 | (1.0) | 33 | (1.5) |
| Missing | 5 | (1.4) | 4 | (0.6) | 6 | (0.8) | 10 | (0.7) | 10 | (0.6) | 2 | (0.6) | 17 | (0.8) |
| **Ethnicity*** | | | | | | | | | | | | | | |
| Hispanic Or Latino | 35 | (9.8) | 60 | (8.5) | 61 | (8.6) | 121 | (8.6) | 123 | (8.0) | 23 | (7.3) | 181 | (8.2) |
| Not Hispanic Or Latino | 316 | (88.5) | 635 | (90.1) | 638 | (90.1) | 1,273 | (90.1) | 1,405 | (90.8) | 281 | (89.8) | 2,002 | (90.3) |
| Not Reported | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 6 | (0.4) | 5 | (1.6) | 12 | (0.5) |
| Unknown | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) | 11 | (0.5) |
| Missing | 3 | (0.8) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 6 | (0.4) | 2 | (0.6) | 11 | (0.5) |
| **Weight (kg)** | | | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 356 | | 705 | | 708 | | 1413 | | 1547 | | 313 | | 2216 | |
| Mean | 88.2 | | 88.8 | | 88.3 | | 88.5 | | 88.3 | | 88.0 | | 88.2 | |
| SD | 23.9 | | 22.7 | | 22.5 | | 22.6 | | 22.4 | | 21.5 | | 22.5 | |
| Median | 85.5 | | 86.0 | | 85.8 | | 86.0 | | 86.0 | | 85.7 | | 86.0 | |
| Range | 44 to 180 | | 41 to 195 | | 41 to 222 | | 41 to 222 | | 41 to 222 | | 46 to 160 | | 41 to 222 | |
| **Height (cm)** | | | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 356 | | 703 | | 707 | | 1410 | | 1544 | | 313 | | 2213 | |
| Mean | 171.2 | | 172.3 | | 172.7 | | 172.5 | | 172.5 | | 174.3 | | 172.6 | |
| SD | 10.1 | | 9.5 | | 10.3 | | 9.9 | | 10.0 | | 9.8 | | 10.0 | |
| Median | 172.0 | | 172.7 | | 173.0 | | 173.0 | | 173.0 | | 174.0 | | 173.0 | |
| Range | 130 to 197 | | 145 to 198 | | 118 to 197 | | 118 to 198 | | 118 to 198 | | 148 to 211 | | 118 to 211 | |

Subject Characteristics
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | All MK-3222 (5mg, 25mg, 100mg, 200mg) | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **BMI (kg/m2)** | | | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 356 | | 703 | | 707 | | 1410 | | 1544 | | 313 | | 2213 | |
| Mean | 30.0 | | 29.8 | | 29.6 | | 29.7 | | 29.6 | | 28.9 | | 29.6 | |
| SD | 7.5 | | 6.9 | | 7.3 | | 7.1 | | 7.0 | | 6.4 | | 7.0 | |
| Median | 28.4 | | 28.6 | | 28.4 | | 28.5 | | 28.4 | | 27.6 | | 28.3 | |
| Range | 17 to 65 | | 16 to 66 | | 17 to 80 | | 16 to 80 | | 16 to 80 | | 16 to 51 | | 16 to 80 | |
| **Psoriatic Arthritis** | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 304 | (85.2) | 587 | (83.3) | 591 | (83.5) | 1,178 | (83.4) | 1,289 | (83.3) | 272 | (86.9) | 1,865 | (84.1) |
| Y | 53 | (14.8) | 118 | (16.7) | 117 | (16.5) | 235 | (16.6) | 258 | (16.7) | 41 | (13.1) | 352 | (15.9) |
| **Body Surface Area (%)** | | | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 355 | | 705 | | 703 | | 1408 | | 1542 | | 310 | | 2207 | |
| Mean | 29.6 | | 31.3 | | 30.8 | | 31.1 | | 30.8 | | 31.6 | | 30.7 | |
| SD | 15.7 | | 18.0 | | 17.2 | | 17.6 | | 17.5 | | 16.6 | | 17.1 | |
| Median | 26.0 | | 26.0 | | 26.0 | | 26.0 | | 26.0 | | 28.0 | | 26.0 | |
| Range | 10 to 88 | | 10 to 97 | | 10 to 100 | | 10 to 100 | | 10 to 100 | | 5 to 89 | | 5 to 100 | |
| **Baseline PASI Score** | | | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 355 | | 705 | | 708 | | 1413 | | 1547 | | 312 | | 2214 | |
| Mean | 19.6 | | 20.1 | | 20.1 | | 20.1 | | 20.1 | | 20.2 | | 20.0 | |
| SD | 7.2 | | 7.8 | | 7.8 | | 7.8 | | 7.8 | | 7.4 | | 7.7 | |
| Median | 17.6 | | 17.7 | | 17.6 | | 17.7 | | 17.6 | | 18.4 | | 17.7 | |
| Range | 12 to 56 | | 8 to 59 | | 5 to 66 | | 5 to 66 | | 5 to 66 | | 8 to 53 | | 5 to 66 | |

Subject Characteristics
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | All MK-3222 (5mg, 25mg, 100mg, 200mg) | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Disease duration category** | | | | | | | | | | | | | | |
| <15 | 171 | (47.9) | 338 | (47.9) | 338 | (47.7) | 676 | (47.8) | 727 | (47.0) | 144 | (46.0) | 1,042 | (47.0) |
| >=15 | 183 | (51.3) | 362 | (51.3) | 367 | (51.8) | 729 | (51.6) | 805 | (52.0) | 169 | (54.0) | 1,157 | (52.2) |
| Missing | 3 | (0.8) | 5 | (0.7) | 3 | (0.4) | 8 | (0.6) | 15 | (1.0) | 0 | (0.0) | 18 | (0.8) |
| **Baseline BSA involvement category** | | | | | | | | | | | | | | |
| <30% | 201 | (56.3) | 409 | (58.0) | 406 | (57.3) | 815 | (57.7) | 899 | (58.1) | 162 | (51.8) | 1,262 | (56.9) |
| >=30% | 154 | (43.1) | 296 | (42.0) | 297 | (41.9) | 593 | (42.0) | 643 | (41.6) | 148 | (47.3) | 945 | (42.6) |
| Missing | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 5 | (0.7) | 5 | (0.4) | 5 | (0.3) | 3 | (1.0) | 10 | (0.5) |
| **Baseline PASI category** | | | | | | | | | | | | | | |
| <20 | 233 | (65.3) | 439 | (62.3) | 444 | (62.7) | 883 | (62.5) | 967 | (62.5) | 186 | (59.4) | 1,386 | (62.5) |
| >=20 | 122 | (34.2) | 266 | (37.7) | 264 | (37.3) | 530 | (37.5) | 580 | (37.5) | 126 | (40.3) | 828 | (37.3) |
| Missing | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| **Baseline PGA category** | | | | | | | | | | | | | | |
| <=3 | 237 | (66.4) | 476 | (67.5) | 472 | (66.7) | 948 | (67.1) | 1,025 | (66.3) | 200 | (63.9) | 1,462 | (65.9) |
| >=4 | 118 | (33.1) | 229 | (32.5) | 233 | (32.9) | 462 | (32.7) | 519 | (33.5) | 110 | (35.1) | 747 | (33.7) |
| Missing | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 3 | (0.2) | 3 | (1.0) | 8 | (0.4) |
| **Prior exp. to bio. therapy for psoriasis** | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 289 | (81.0) | 580 | (82.3) | 580 | (81.9) | 1,160 | (82.1) | 1,265 | (81.8) | 276 | (88.2) | 1,830 | (82.5) |
| Y | 68 | (19.0) | 125 | (17.7) | 128 | (18.1) | 253 | (17.9) | 282 | (18.2) | 37 | (11.8) | 387 | (17.5) |

Subject Characteristics
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | All MK-3222 (5mg, 25mg, 100mg, 200mg) | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Number of Prior Biologics**** | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 311 | (87.1) | 617 | (87.5) | 620 | (87.6) | 1,237 | (87.5) | 1,348 | (87.1) | 291 | (93.0) | 1,950 | (88.0) |
| 1 | 37 | (10.4) | 69 | (9.8) | 64 | (9.0) | 133 | (9.4) | 148 | (9.6) | 21 | (6.7) | 206 | (9.3) |
| 2 | 8 | (2.2) | 15 | (2.1) | 17 | (2.4) | 32 | (2.3) | 39 | (2.5) | 1 | (0.3) | 48 | (2.2) |
| >2 | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 7 | (1.0) | 11 | (0.8) | 12 | (0.8) | 0 | (0.0) | 13 | (0.6) |
| **TNF-a response among subjects previously treated for psoriasis** | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | 35 | (9.8) | 60 | (8.5) | 61 | (8.6) | 121 | (8.6) | 136 | (8.8) | 13 | (4.2) | 184 | (8.3) |
| N | 14 | (3.9) | 18 | (2.6) | 25 | (3.5) | 43 | (3.0) | 54 | (3.5) | 6 | (1.9) | 74 | (3.3) |
| Not Applicable | 308 | (86.3) | 627 | (88.9) | 622 | (87.9) | 1,249 | (88.4) | 1,357 | (87.7) | 294 | (93.9) | 1,959 | (88.4) |
| **Prior phototherapy** | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | 109 | (30.5) | 223 | (31.6) | 220 | (31.1) | 443 | (31.4) | 455 | (29.4) | 137 | (43.8) | 701 | (31.6) |
| N | 248 | (69.5) | 482 | (68.4) | 488 | (68.9) | 970 | (68.6) | 1,092 | (70.6) | 176 | (56.2) | 1,516 | (68.4) |
| **Prior Conventional systemic therapy** | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | 146 | (40.9) | 274 | (38.9) | 287 | (40.5) | 561 | (39.7) | 603 | (39.0) | 143 | (45.7) | 892 | (40.2) |

Subject Characteristics
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | All MK-3222 (5mg, 25mg, 100mg, 200mg) | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Prior Conventional systemic therapy** | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 211 | (59.1) | 431 | (61.1) | 421 | (59.5) | 852 | (60.3) | 944 | (61.0) | 170 | (54.3) | 1,325 | (59.8) |

SD = Standard deviation.

Note: Treatment arms are based on the allocation at baseline. Re-randomization/re-allocation is not reflected in this table.

* Not reported: if ethnicity is not provided or available; Unknown: if ethnicity is not known, not observed, not recorded or refused.

** 133 subjects who had an entry of prior use of biologics for Psoriasis of 'Yes' did not have any previous biologics recorded in the eCRF; 13 subjects who had an entry of prior use of biologics for Psoriasis of 'No' recorded biologics medications.

[Source: 5.3.5.3-10]

**付録 2.7.4-7**
**被験者の既往歴 （1 投与群以上で発現率 > 0%）**
**第 IIb 相及び第 III 相試**
**無作為割付けされた全被験者**

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 357 | | 705 | | 708 | | 1,413 | | 313 | | 2,217 | |
| With one or more conditions | 357 | (100.0) | 705 | (100.0) | 708 | (100.0) | 1,413 | (100.0) | 313 | (100.0) | 2,217 | (100.0) |
| With no conditions | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | **7** | **(2.0)** | **12** | **(1.7)** | **17** | **(2.4)** | **29** | **(2.1)** | **12** | **(3.8)** | **51** | **(2.3)** |
| Anaemia | 3 | (0.8) | 6 | (0.9) | 3 | (0.4) | 9 | (0.6) | 5 | (1.6) | 18 | (0.8) |
| Anaemia macrocytic | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Anaemia vitamin B12 deficiency | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Eosinophilia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Haemolytic anaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Increased tendency to bruise | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Iron deficiency anaemia | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Leukopenia | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lymphadenopathy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 6 | (0.8) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) | 10 | (0.5) |
| Lymphopenia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| Microcytic anaemia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Microcytosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Polycythaemia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Splenomegaly | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Thrombocytopenia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| **Cardiac disorders** | **29** | **(8.1)** | **43** | **(6.1)** | **41** | **(5.8)** | **84** | **(5.9)** | **27** | **(8.6)** | **146** | **(6.6)** |
| Angina pectoris | 4 | (1.1) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 2 | (0.6) | 13 | (0.6) |
| Aortic valve incompetence | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Cardiac disorders** | **29** | **(8.1)** | **43** | **(6.1)** | **41** | **(5.8)** | **84** | **(5.9)** | **27** | **(8.6)** | **146** | **(6.6)** |
| Arrhythmia | 1 | (0.3) | 6 | (0.9) | 3 | (0.4) | 9 | (0.6) | 1 | (0.3) | 11 | (0.5) |
| Arrhythmia supraventricular | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Arteriosclerosis coronary artery | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Atrial fibrillation | 3 | (0.8) | 3 | (0.4) | 5 | (0.7) | 8 | (0.6) | 5 | (1.6) | 16 | (0.7) |
| Atrioventricular block first degree | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Bradycardia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Bundle branch block left | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 8 | (0.4) |
| Bundle branch block right | 2 | (0.6) | 6 | (0.9) | 2 | (0.3) | 8 | (0.6) | 2 | (0.6) | 14 | (0.6) |
| Cardiac failure | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Cardiac hypertrophy | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Cardiac valve disease | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cardiomyopathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Congestive cardiomyopathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Coronary artery disease | 6 | (1.7) | 7 | (1.0) | 10 | (1.4) | 17 | (1.2) | 4 | (1.3) | 27 | (1.2) |
| Coronary artery stenosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Defect conduction intraventricular | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Diastolic dysfunction | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Extrasystoles | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Heart valve incompetence | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Left atrial enlargement | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Left ventricular hypertrophy | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Mitral valve incompetence | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 2 | (0.6) | 4 | (0.2) |
| Mitral valve prolapse | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Myocardial infarction | 4 | (1.1) | 5 | (0.7) | 6 | (0.8) | 11 | (0.8) | 5 | (1.6) | 21 | (0.9) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Cardiac disorders** | **29** | **(8.1)** | **43** | **(6.1)** | **41** | **(5.8)** | **84** | **(5.9)** | **27** | **(8.6)** | **146** | **(6.6)** |
| Myocardial ischaemia | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Palpitations | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Pericarditis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Prinzmetal angina | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pulmonary valve stenosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Sinus arrhythmia | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Sinus bradycardia | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 9 | (0.4) |
| Sinus tachycardia | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Subvalvular aortic stenosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Supraventricular extrasystoles | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Supraventricular tachycardia | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Tachycardia | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 2 | (0.6) | 7 | (0.3) |
| Tricuspid valve incompetence | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Ventricular arrhythmia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Ventricular extrasystoles | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Ventricular tachycardia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Wolff-Parkinson-White syndrome | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| **Congenital, familial and genetic disorders** | **5** | **(1.4)** | **15** | **(2.1)** | **11** | **(1.6)** | **26** | **(1.8)** | **7** | **(2.2)** | **39** | **(1.8)** |
| Adrenogenital syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Arnold-Chiari malformation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Arteriovenous malformation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Asymptomatic gene carrier | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Congenital, familial and genetic disorders** | **5** | **(1.4)** | **15** | **(2.1)** | **11** | **(1.6)** | **26** | **(1.8)** | **7** | **(2.2)** | **39** | **(1.8)** |
| Atrial septal defect | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cerebral palsy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Chromosomal deletion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Congenital aortic valve incompetence | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Congenital aortic valve stenosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Congenital diaphragmatic eventration | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Congenital flat feet | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Congenital foot malformation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Congenital naevus | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Congenital oral malformation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Cryptorchism | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Deafness congenital | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| DiGeorge's syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Duane's syndrome | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Factor V deficiency | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Gilbert's syndrome | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Heart disease congenital | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Hereditary motor and sensory neuropathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Hydrocele | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Hypertrophic cardiomyopathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Congenital, familial and genetic disorders** | **5** | **(1.4)** | **15** | **(2.1)** | **11** | **(1.6)** | **26** | **(1.8)** | **7** | **(2.2)** | **39** | **(1.8)** |
| Phimosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Protein C deficiency | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Renal fusion anomaly | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Sickle cell anaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Thalassaemia | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Thalassaemia beta | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.6) | 3 | (0.1) |
| Type V hyperlipidaemia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **9** | **(2.5)** | **21** | **(3.0)** | **23** | **(3.2)** | **44** | **(3.1)** | **13** | **(4.2)** | **69** | **(3.1)** |
| Cerumen impaction | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Conductive deafness | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Deafness | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 3 | (1.0) | 9 | (0.4) |
| Deafness bilateral | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Deafness neurosensory | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Deafness unilateral | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Ear disorder | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Ear pain | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Exostosis of external ear canal | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hypoacusis | 3 | (0.8) | 6 | (0.9) | 1 | (0.1) | 7 | (0.5) | 4 | (1.3) | 14 | (0.6) |
| Meniere's disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Otosclerosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Sudden hearing loss | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Tinnitus | 2 | (0.6) | 7 | (1.0) | 8 | (1.1) | 15 | (1.1) | 4 | (1.3) | 22 | (1.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **9** | **(2.5)** | **21** | **(3.0)** | **23** | **(3.2)** | **44** | **(3.1)** | **13** | **(4.2)** | **69** | **(3.1)** |
| Tympanic membrane disorder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tympanic membrane perforation | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Vertigo | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 5 | (0.7) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 10 | (0.5) |
| Vertigo positional | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **Endocrine disorders** | **26** | **(7.3)** | **30** | **(4.3)** | **47** | **(6.6)** | **77** | **(5.4)** | **24** | **(7.7)** | **134** | **(6.0)** |
| Androgen deficiency | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.6) | 3 | (0.1) |
| Autoimmune thyroiditis | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 5 | (0.7) | 6 | (0.4) | 2 | (0.6) | 10 | (0.5) |
| Basedow's disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Goitre | 5 | (1.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.7) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 13 | (0.6) |
| Hyperparathyroidism | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hyperthyroidism | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 8 | (0.4) |
| Hypogonadism | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hypoparathyroidism | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Hypothyroidism | 17 | (4.8) | 23 | (3.3) | 34 | (4.8) | 57 | (4.0) | 18 | (5.8) | 99 | (4.5) |
| Primary hypogonadism | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Thyroid cyst | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Thyroid disorder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Thyroid mass | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Thyroiditis chronic | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **Eye disorders** | **31** | **(8.7)** | **45** | **(6.4)** | **53** | **(7.5)** | **98** | **(6.9)** | **19** | **(6.1)** | **159** | **(7.2)** |
| Age-related macular degeneration | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Amblyopia | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Eye disorders** | **31** | **(8.7)** | **45** | **(6.4)** | **53** | **(7.5)** | **98** | **(6.9)** | **19** | **(6.1)** | **159** | **(7.2)** |
| Astigmatism | 2 | (0.6) | 5 | (0.7) | 1 | (0.1) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 8 | (0.4) |
| Blepharitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Blindness | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Blindness unilateral | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Cataract | 5 | (1.4) | 9 | (1.3) | 6 | (0.8) | 15 | (1.1) | 4 | (1.3) | 25 | (1.1) |
| Cataract nuclear | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Choroidal haemorrhage | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Conjunctivitis allergic | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 6 | (0.8) | 6 | (0.4) | 1 | (0.3) | 8 | (0.4) |
| Corneal oedema | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cystoid macular oedema | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Diabetic retinopathy | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| Diplopia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Dry eye | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Endocrine ophthalmopathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Exophthalmos | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Eye allergy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Eye irritation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Eye swelling | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Eyelid ptosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Glaucoma | 5 | (1.4) | 5 | (0.7) | 7 | (1.0) | 12 | (0.8) | 2 | (0.6) | 19 | (0.9) |
| Hypermetropia | 4 | (1.1) | 2 | (0.3) | 9 | (1.3) | 11 | (0.8) | 2 | (0.6) | 17 | (0.8) |
| Iritis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Keratoconus | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Lacrimation increased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Eye disorders** | **31** | **(8.7)** | **45** | **(6.4)** | **53** | **(7.5)** | **98** | **(6.9)** | **19** | **(6.1)** | **159** | **(7.2)** |
| Macular degeneration | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Macular fibrosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Myopia | 7 | (2.0) | 13 | (1.8) | 17 | (2.4) | 30 | (2.1) | 3 | (1.0) | 45 | (2.0) |
| Ocular hypertension | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Open angle glaucoma | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Presbyopia | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 5 | (0.7) | 9 | (0.6) | 0 | (0.0) | 14 | (0.6) |
| Retinal artery occlusion | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Retinal detachment | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Retinal tear | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Retinal vein thrombosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Retinopathy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Retinopathy hypertensive | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Strabismus | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Sympathetic ophthalmia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Vitreous detachment | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Vitreous opacities | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **Gastrointestinal disorders** | **69** | **(19.3)** | **128** | **(18.2)** | **103** | **(14.5)** | **231** | **(16.3)** | **45** | **(14.4)** | **371** | **(16.7)** |
| Abdominal hernia | 4 | (1.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| Abdominal pain | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Abdominal pain lower | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Abdominal pain upper | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Abdominal rigidity | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Abdominal tenderness | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Gastrointestinal disorders** | **69** | **(19.3)** | **128** | **(18.2)** | **103** | **(14.5)** | **231** | **(16.3)** | **45** | **(14.4)** | **371** | **(16.7)** |
| Anal fistula | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Aphthous ulcer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Appendix disorder | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Barrett's oesophagus | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Chronic gastritis | 3 | (0.8) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 2 | (0.6) | 11 | (0.5) |
| Coeliac disease | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Colitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Colitis ulcerative | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Constipation | 3 | (0.8) | 9 | (1.3) | 8 | (1.1) | 17 | (1.2) | 2 | (0.6) | 26 | (1.2) |
| Crohn's disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Dental caries | 4 | (1.1) | 5 | (0.7) | 6 | (0.8) | 11 | (0.8) | 0 | (0.0) | 15 | (0.7) |
| Diarrhoea | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| Diverticulum | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 3 | (1.0) | 9 | (0.4) |
| Diverticulum intestinal | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Dry mouth | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Duodenal ulcer | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Duodenitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Dyspepsia | 4 | (1.1) | 17 | (2.4) | 10 | (1.4) | 27 | (1.9) | 3 | (1.0) | 37 | (1.7) |
| Dysphagia | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Food poisoning | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gastric fistula | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gastric polyps | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gastric ulcer | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 4 | (0.6) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 9 | (0.4) |
| Gastric ulcer perforation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Gastrointestinal disorders** | **69** | **(19.3)** | **128** | **(18.2)** | **103** | **(14.5)** | **231** | **(16.3)** | **45** | **(14.4)** | **371** | **(16.7)** |
| Gastritis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 7 | (1.0) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) | 11 | (0.5) |
| Gastritis erosive | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Gastroduodenal ulcer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Gastroduodenitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gastrointestinal disorder | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gastrointestinal ulcer | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 27 | (7.6) | 57 | (8.1) | 42 | (5.9) | 99 | (7.0) | 17 | (5.4) | 152 | (6.9) |
| Gingival bleeding | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gingival erosion | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Haematochezia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Haemorrhoids | 2 | (0.6) | 11 | (1.6) | 6 | (0.8) | 17 | (1.2) | 1 | (0.3) | 21 | (0.9) |
| Hiatus hernia | 2 | (0.6) | 6 | (0.9) | 5 | (0.7) | 11 | (0.8) | 1 | (0.3) | 14 | (0.6) |
| Hyperchlorhydria | 3 | (0.8) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| Impaired gastric emptying | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Inflammatory bowel disease | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Inguinal hernia | 5 | (1.4) | 6 | (0.9) | 3 | (0.4) | 9 | (0.6) | 4 | (1.3) | 19 | (0.9) |
| Intestinal obstruction | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Intestinal perforation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Intestinal polyp | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Irritable bowel syndrome | 2 | (0.6) | 7 | (1.0) | 3 | (0.4) | 10 | (0.7) | 2 | (0.6) | 16 | (0.7) |
| Large intestine polyp | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 9 | (0.4) |
| Loose tooth | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Lumbar hernia | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Nausea | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Gastrointestinal disorders** | **69** | **(19.3)** | **128** | **(18.2)** | **103** | **(14.5)** | **231** | **(16.3)** | **45** | **(14.4)** | **371** | **(16.7)** |
| Oesophageal achalasia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Oesophageal ulcer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Oesophagitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Oral mucosal erythema | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Pancreatitis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Pancreatitis acute | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Peptic ulcer | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Poor dental condition | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Rectal haemorrhage | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tongue geographic | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tooth disorder | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Toothache | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Umbilical hernia | 4 | (1.1) | 3 | (0.4) | 5 | (0.7) | 8 | (0.6) | 1 | (0.3) | 14 | (0.6) |
| Vomiting | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **General disorders and administration site conditions** | **13** | **(3.6)** | **26** | **(3.7)** | **25** | **(3.5)** | **51** | **(3.6)** | **12** | **(3.8)** | **78** | **(3.5)** |
| Asthenia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Atrophy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Chest pain | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Complication associated with device | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Cyst | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Drug intolerance | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **General disorders and administration site conditions** | **13** | **(3.6)** | **26** | **(3.7)** | **25** | **(3.5)** | **51** | **(3.6)** | **12** | **(3.8)** | **78** | **(3.5)** |
| Fatigue | 3 | (0.8) | 5 | (0.7) | 3 | (0.4) | 8 | (0.6) | 3 | (1.0) | 14 | (0.6) |
| Gait disturbance | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Granuloma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gravitational oedema | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Hernia | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Malaise | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Mass | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Medical device pain | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Mucosal membrane hyperplasia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Non-cardiac chest pain | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 3 | (1.0) | 5 | (0.2) |
| Oedema peripheral | 2 | (0.6) | 9 | (1.3) | 8 | (1.1) | 17 | (1.2) | 4 | (1.3) | 23 | (1.0) |
| Pain | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| Peripheral swelling | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 2 | (0.6) | 7 | (0.3) |
| Polyp | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Thirst | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Ulcer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **Hepatobiliary disorders** | **16** | **(4.5)** | **33** | **(4.7)** | **27** | **(3.8)** | **60** | **(4.2)** | **11** | **(3.5)** | **100** | **(4.5)** |
| Alcoholic liver disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Cholecystitis | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 8 | (0.4) |
| Cholelithiasis | 3 | (0.8) | 8 | (1.1) | 8 | (1.1) | 16 | (1.1) | 6 | (1.9) | 28 | (1.3) |
| Chronic hepatitis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Drug-induced liver injury | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Hepatobiliary disorders** | **16** | **(4.5)** | **33** | **(4.7)** | **27** | **(3.8)** | **60** | **(4.2)** | **11** | **(3.5)** | **100** | **(4.5)** |
| Gallbladder disorder | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Gallbladder non-functioning | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gallbladder polyp | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Hepatic cirrhosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Hepatic cyst | 3 | (0.8) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 9 | (0.4) |
| Hepatic failure | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hepatic function abnormal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hepatic steatosis | 10 | (2.8) | 16 | (2.3) | 13 | (1.8) | 29 | (2.1) | 3 | (1.0) | 48 | (2.2) |
| Hepatitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Hepatitis acute | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hepatomegaly | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Jaundice | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Liver disorder | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Non-alcoholic fatty liver | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **Immune system disorders** | **58** | **(16.2)** | **146** | **(20.7)** | **148** | **(20.9)** | **294** | **(20.8)** | **45** | **(14.4)** | **416** | **(18.8)** |
| Allergy to animal | 2 | (0.6) | 5 | (0.7) | 7 | (1.0) | 12 | (0.8) | 4 | (1.3) | 18 | (0.8) |
| Allergy to arthropod bite | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Allergy to arthropod sting | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 5 | (0.7) | 8 | (0.6) | 1 | (0.3) | 10 | (0.5) |
| Allergy to chemicals | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Allergy to fermented products | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Allergy to metals | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 8 | (0.4) |
| Allergy to plants | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| Allergy to venom | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Immune system disorders** | **58** | **(16.2)** | **146** | **(20.7)** | **148** | **(20.9)** | **294** | **(20.8)** | **45** | **(14.4)** | **416** | **(18.8)** |
| Anaphylactic reaction | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Caffeine allergy | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Contrast media allergy | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 0 | (0.0) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Drug hypersensitivity | 22 | (6.2) | 59 | (8.4) | 70 | (9.9) | 129 | (9.1) | 21 | (6.7) | 177 | (8.0) |
| Food allergy | 4 | (1.1) | 7 | (1.0) | 6 | (0.8) | 13 | (0.9) | 1 | (0.3) | 20 | (0.9) |
| Hypersensitivity | 1 | (0.3) | 9 | (1.3) | 8 | (1.1) | 17 | (1.2) | 2 | (0.6) | 21 | (0.9) |
| Iodine allergy | 3 | (0.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 5 | (0.2) |
| Milk allergy | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Mite allergy | 1 | (0.3) | 6 | (0.9) | 5 | (0.7) | 11 | (0.8) | 1 | (0.3) | 15 | (0.7) |
| Multiple allergies | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Perfume sensitivity | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Reaction to food additive | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Rubber sensitivity | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Sarcoidosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Seasonal allergy | 31 | (8.7) | 70 | (9.9) | 68 | (9.6) | 138 | (9.8) | 15 | (4.8) | 193 | (8.7) |
| Sensitisation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **Infections and infestations** | **61** | **(17.1)** | **93** | **(13.2)** | **108** | **(15.3)** | **201** | **(14.2)** | **35** | **(11.2)** | **314** | **(14.2)** |
| Abdominal wall abscess | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Abscess | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Acute sinusitis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Adenoiditis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Adenoviral conjunctivitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Anal abscess | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **61** | **(17.1)** | **93** | **(13.2)** | **108** | **(15.3)** | **201** | **(14.2)** | **35** | **(11.2)** | **314** | **(14.2)** |
| Angular cheilitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Appendicitis | 3 | (0.8) | 4 | (0.6) | 1 | (0.1) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 13 | (0.6) |
| Appendicitis perforated | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Bacterial vaginosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Body tinea | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Bone abscess | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Bronchitis | 6 | (1.7) | 3 | (0.4) | 6 | (0.8) | 9 | (0.6) | 2 | (0.6) | 17 | (0.8) |
| Carbuncle | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cellulitis | 1 | (0.3) | 6 | (0.9) | 5 | (0.7) | 11 | (0.8) | 1 | (0.3) | 13 | (0.6) |
| Chronic sinusitis | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 6 | (0.8) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 9 | (0.4) |
| Conjunctivitis | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Cystitis | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Dental fistula | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Dermatophytosis of nail | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Diverticulitis | 4 | (1.1) | 3 | (0.4) | 6 | (0.8) | 9 | (0.6) | 0 | (0.0) | 14 | (0.6) |
| Ear infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Endocarditis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Endocarditis bacterial | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Erysipelas | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Erythema migrans | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Eye infection toxoplasmal | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Focal epithelial hyperplasia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Folliculitis | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Fungal infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **61** | **(17.1)** | **93** | **(13.2)** | **108** | **(15.3)** | **201** | **(14.2)** | **35** | **(11.2)** | **314** | **(14.2)** |
| Fungal skin infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Furuncle | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Gastrointestinal infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Genital herpes | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Genital infection fungal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Genitourinary chlamydia infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gingivitis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gonorrhoea | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Groin abscess | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| H1N1 influenza | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Helicobacter gastritis | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Helicobacter infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Hepatitis A | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Hepatitis B | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Hepatitis C | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Herpes simplex | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Herpes zoster | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 6 | (0.8) | 9 | (0.6) | 1 | (0.3) | 10 | (0.5) |
| Impetigo | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Infected dermal cyst | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Infectious mononucleosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Influenza | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Kidney infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Latent tuberculosis | 5 | (1.4) | 6 | (0.9) | 14 | (2.0) | 20 | (1.4) | 6 | (1.9) | 32 | (1.4) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **61** | **(17.1)** | **93** | **(13.2)** | **108** | **(15.3)** | **201** | **(14.2)** | **35** | **(11.2)** | **314** | **(14.2)** |
| Localised infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lyme disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Mastitis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Meningitis | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Nasopharyngitis | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| Onychomycosis | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 5 | (1.6) | 14 | (0.6) |
| Ophthalmic herpes simplex | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Oral herpes | 2 | (0.6) | 8 | (1.1) | 6 | (0.8) | 14 | (1.0) | 1 | (0.3) | 19 | (0.9) |
| Osteomyelitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Otitis externa | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Otitis media | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Otitis media chronic | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Papilloma viral infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Paronychia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Perichondritis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Pericoronitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Periodontitis | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Perirectal abscess | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Peritonitis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Peritonsillar abscess | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Pharyngitis | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| Pharyngitis streptococcal | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 6 | (0.3) |
| Pilonidal cyst | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Pneumonia | 4 | (1.1) | 6 | (0.9) | 6 | (0.8) | 12 | (0.8) | 1 | (0.3) | 18 | (0.8) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **61** | **(17.1)** | **93** | **(13.2)** | **108** | **(15.3)** | **201** | **(14.2)** | **35** | **(11.2)** | **314** | **(14.2)** |
| Poliomyelitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pseudomonas infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Reiter's syndrome | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Respiratory tract infection viral | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Rhinitis | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 3 | (1.0) | 8 | (0.4) |
| Salpingitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Septic arthritis staphylococcal | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Sexually transmitted disease | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Sinusitis | 7 | (2.0) | 8 | (1.1) | 8 | (1.1) | 16 | (1.1) | 3 | (1.0) | 26 | (1.2) |
| Skin candida | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Skin infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Staphylococcal infection | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| Streptococcal infection | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Subcutaneous abscess | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Syphilis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tinea cruris | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Tinea infection | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Tinea pedis | 2 | (0.6) | 7 | (1.0) | 7 | (1.0) | 14 | (1.0) | 0 | (0.0) | 17 | (0.8) |
| Tinea versicolour | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Tonsillitis | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 6 | (0.8) | 8 | (0.6) | 0 | (0.0) | 9 | (0.4) |
| Tooth infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Tuberculosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tubo-ovarian abscess | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Upper respiratory tract infection | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 2 | (0.6) | 8 | (0.4) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **61** | **(17.1)** | **93** | **(13.2)** | **108** | **(15.3)** | **201** | **(14.2)** | **35** | **(11.2)** | **314** | **(14.2)** |
| Urinary tract infection | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 9 | (1.3) | 11 | (0.8) | 1 | (0.3) | 14 | (0.6) |
| Vaginal infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Vestibular neuronitis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Vulvovaginal candidiasis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Vulvovaginal mycotic infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Yersinia infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **31** | **(8.7)** | **51** | **(7.2)** | **41** | **(5.8)** | **92** | **(6.5)** | **26** | **(8.3)** | **164** | **(7.4)** |
| Ankle fracture | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 8 | (0.4) |
| Arthropod bite | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Back injury | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Cartilage injury | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Cervical vertebral fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Clavicle fracture | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Comminuted fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Compression fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Concussion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Contusion | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Craniocerebral injury | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Deafness occupational | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Dislocation of vertebra | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Epicondylitis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **31** | **(8.7)** | **51** | **(7.2)** | **41** | **(5.8)** | **92** | **(6.5)** | **26** | **(8.3)** | **164** | **(7.4)** |
| Exposure to communicable disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Eye injury | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Facial bones fracture | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 1 | (0.1) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 8 | (0.4) |
| Fall | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Femoral neck fracture | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Femur fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Fibula fracture | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Foot fracture | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 2 | (0.6) | 9 | (0.4) |
| Forearm fracture | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Fracture | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Fractured coccyx | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Gun shot wound | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Hand fracture | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 2 | (0.3) | 6 | (0.4) | 1 | (0.3) | 10 | (0.5) |
| Head injury | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Iliotibial band syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Jaw fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Joint dislocation | 2 | (0.6) | 6 | (0.9) | 1 | (0.1) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) | 11 | (0.5) |
| Joint injury | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Laceration | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Ligament injury | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Ligament rupture | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 7 | (0.3) |
| Ligament sprain | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 6 | (0.3) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **31** | **(8.7)** | **51** | **(7.2)** | **41** | **(5.8)** | **92** | **(6.5)** | **26** | **(8.3)** | **164** | **(7.4)** |
| Limb crushing injury | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Limb injury | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Limb traumatic amputation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lower limb fracture | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| Lumbar vertebral fracture | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Meniscus injury | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Muscle rupture | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Muscle strain | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Neck injury | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Nerve injury | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Open fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Post-traumatic pain | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Procedural nausea | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Procedural vomiting | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Rib fracture | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| Road traffic accident | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| Scar | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Seroma | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Shunt thrombosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Skin abrasion | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Skull fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Skull fractured base | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Spinal column injury | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **31** | **(8.7)** | **51** | **(7.2)** | **41** | **(5.8)** | **92** | **(6.5)** | **26** | **(8.3)** | **164** | **(7.4)** |
| Spinal compression fracture | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Spinal fracture | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Splenic rupture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Sternal fracture | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Stress fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Superficial injury of eye | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tendon injury | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Tendon rupture | 3 | (0.8) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 8 | (0.4) |
| Thermal burn | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tibia fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Tooth fracture | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Ulna fracture | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Upper limb fracture | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Urethral injury | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Wound | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Wrist fracture | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| **Investigations** | **37** | **(10.4)** | **64** | **(9.1)** | **58** | **(8.2)** | **122** | **(8.6)** | **26** | **(8.3)** | **194** | **(8.8)** |
| Alanine aminotransferase increased | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 2 | (0.6) | 5 | (0.2) |
| Antinuclear antibody positive | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Arthroscopy | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | **37** | **(10.4)** | **64** | **(9.1)** | **58** | **(8.2)** | **122** | **(8.6)** | **26** | **(8.3)** | **194** | **(8.8)** |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Bacterial test | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Biopsy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Biopsy breast | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Biopsy breast normal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Biopsy cervix | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Biopsy liver | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Biopsy ovary | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Biopsy skin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Blood cholesterol | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Blood cholesterol increased | 7 | (2.0) | 12 | (1.7) | 11 | (1.6) | 23 | (1.6) | 3 | (1.0) | 34 | (1.5) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Blood creatinine decreased | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Blood glucose increased | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.6) | 4 | (0.2) |
| Blood iron decreased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Blood potassium decreased | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Blood pressure increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Blood test abnormal | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Blood testosterone decreased | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Blood triglycerides increased | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 5 | (0.7) | 9 | (0.6) | 2 | (0.6) | 14 | (0.6) |
| Blood uric acid increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| C-reactive protein increased | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | **37** | **(10.4)** | **64** | **(9.1)** | **58** | **(8.2)** | **122** | **(8.6)** | **26** | **(8.3)** | **194** | **(8.8)** |
| Cardiac murmur | 3 | (0.8) | 4 | (0.6) | 4 | (0.6) | 8 | (0.6) | 2 | (0.6) | 14 | (0.6) |
| Cardiac murmur functional | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Cardiac stress test | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Catheterisation cardiac | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Chest X-ray abnormal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Colonoscopy | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 5 | (0.7) | 8 | (0.6) | 0 | (0.0) | 10 | (0.5) |
| Colonoscopy normal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Colposcopy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Computerised tomogram kidney | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Crystal urine present | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Echocardiogram | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Electrocardiogram Q wave abnormal | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Electrocardiogram ST segment elevation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Electrocardiogram T wave abnormal | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Electrocardiogram abnormal | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| Endoscopy normal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Endoscopy upper gastrointestinal tract | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 1 | (0.1) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| Female sex hormone level abnormal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | **37** | **(10.4)** | **64** | **(9.1)** | **58** | **(8.2)** | **122** | **(8.6)** | **26** | **(8.3)** | **194** | **(8.8)** |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) | 11 | (0.5) |
| Glomerular filtration rate decreased | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Glycosylated haemoglobin increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Haematocrit increased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Haemoglobin decreased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Haemoglobin increased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Heart rate increased | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Heart rate irregular | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Helicobacter test positive | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Hepatic enzyme abnormal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Hepatic enzyme increased | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Hepatitis A antibody positive | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Hepatitis B antibody positive | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hepatitis B core antibody | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| High density lipoprotein increased | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lipids increased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Liver function test abnormal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Liver function test increased | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Lumbar puncture | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lymph node palpable | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | **37** | **(10.4)** | **64** | **(9.1)** | **58** | **(8.2)** | **122** | **(8.6)** | **26** | **(8.3)** | **194** | **(8.8)** |
| Mammogram | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Mammogram abnormal | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Mycobacterium tuberculosis complex test posit | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 5 | (0.2) |
| Nuclear magnetic resonance imaging brain | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Occult blood | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Prostatic specific antigen | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| QRS axis abnormal | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Red blood cell count increased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Scan myocardial perfusion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Smear cervix abnormal | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Thyroid function test abnormal | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Transaminases increased | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Tuberculin test positive | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Ultrasound Doppler | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Ultrasound kidney | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Urinary sediment present | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **110** | **(30.8)** | **194** | **(27.5)** | **202** | **(28.5)** | **396** | **(28.0)** | **79** | **(25.2)** | **622** | **(28.1)** |
| Body fat disorder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Diabetes mellitus | 14 | (3.9) | 25 | (3.5) | 30 | (4.2) | 55 | (3.9) | 13 | (4.2) | 90 | (4.1) |
| Dyslipidaemia | 7 | (2.0) | 11 | (1.6) | 13 | (1.8) | 24 | (1.7) | 2 | (0.6) | 36 | (1.6) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **110** | **(30.8)** | **194** | **(27.5)** | **202** | **(28.5)** | **396** | **(28.0)** | **79** | **(25.2)** | **622** | **(28.1)** |
| Fluid retention | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Food intolerance | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Fructose intolerance | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Glucose tolerance impaired | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 8 | (1.1) | 12 | (0.8) | 1 | (0.3) | 14 | (0.6) |
| Gluten sensitivity | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Gout | 10 | (2.8) | 16 | (2.3) | 11 | (1.6) | 27 | (1.9) | 4 | (1.3) | 42 | (1.9) |
| Haemochromatosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hypercalcaemia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Hypercholesterolaemia | 18 | (5.0) | 41 | (5.8) | 47 | (6.6) | 88 | (6.2) | 18 | (5.8) | 132 | (6.0) |
| Hyperglycaemia | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 6 | (0.3) |
| Hyperkalaemia | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hyperlipidaemia | 26 | (7.3) | 43 | (6.1) | 48 | (6.8) | 91 | (6.4) | 18 | (5.8) | 144 | (6.5) |
| Hyperphosphataemia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hypertriglyceridaemia | 2 | (0.6) | 5 | (0.7) | 3 | (0.4) | 8 | (0.6) | 1 | (0.3) | 14 | (0.6) |
| Hyperuricaemia | 5 | (1.4) | 11 | (1.6) | 11 | (1.6) | 22 | (1.6) | 4 | (1.3) | 39 | (1.8) |
| Hypoalbuminaemia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hypocholesterolaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hypoglycaemia | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hypokalaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Hypovolaemia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Impaired fasting glucose | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Insulin resistance | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Iron deficiency | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **110** | **(30.8)** | **194** | **(27.5)** | **202** | **(28.5)** | **396** | **(28.0)** | **79** | **(25.2)** | **622** | **(28.1)** |
| Lactose intolerance | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 2 | (0.6) | 8 | (0.4) |
| Lipid metabolism disorder | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lipoedema | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Obesity | 31 | (8.7) | 43 | (6.1) | 48 | (6.8) | 91 | (6.4) | 22 | (7.0) | 151 | (6.8) |
| Overweight | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Type 1 diabetes mellitus | 0 | (0.0) | 6 | (0.9) | 2 | (0.3) | 8 | (0.6) | 2 | (0.6) | 10 | (0.5) |
| Type 2 diabetes mellitus | 24 | (6.7) | 34 | (4.8) | 36 | (5.1) | 70 | (5.0) | 13 | (4.2) | 113 | (5.1) |
| Vitamin B12 deficiency | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Vitamin D deficiency | 2 | (0.6) | 8 | (1.1) | 6 | (0.8) | 14 | (1.0) | 2 | (0.6) | 19 | (0.9) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **107** | **(30.0)** | **195** | **(27.7)** | **210** | **(29.7)** | **405** | **(28.7)** | **88** | **(28.1)** | **648** | **(29.2)** |
| Amyotrophy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Ankylosing spondylitis | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| Arthralgia | 15 | (4.2) | 30 | (4.3) | 27 | (3.8) | 57 | (4.0) | 14 | (4.5) | 91 | (4.1) |
| Arthritis | 11 | (3.1) | 10 | (1.4) | 15 | (2.1) | 25 | (1.8) | 6 | (1.9) | 45 | (2.0) |
| Arthropathy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Articular calcification | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Back pain | 11 | (3.1) | 34 | (4.8) | 35 | (4.9) | 69 | (4.9) | 15 | (4.8) | 106 | (4.8) |
| Bone deformity | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Bone fistula | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Bursitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Cervical spinal stenosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **107** | **(30.0)** | **195** | **(27.7)** | **210** | **(29.7)** | **405** | **(28.7)** | **88** | **(28.1)** | **648** | **(29.2)** |
| Chondropathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Costochondritis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Diastasis recti abdominis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Dupuytren's contracture | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 5 | (0.2) |
| Exostosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Fibromyalgia | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 8 | (1.1) | 10 | (0.7) | 0 | (0.0) | 12 | (0.5) |
| Fistula | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Foot deformity | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Gouty arthritis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Groin pain | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Intervertebral disc compression | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Intervertebral disc degeneration | 5 | (1.4) | 7 | (1.0) | 6 | (0.8) | 13 | (0.9) | 2 | (0.6) | 20 | (0.9) |
| Intervertebral disc disorder | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Intervertebral disc protrusion | 13 | (3.6) | 11 | (1.6) | 9 | (1.3) | 20 | (1.4) | 6 | (1.9) | 41 | (1.8) |
| Joint effusion | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Joint instability | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Joint range of motion decreased | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Joint stiffness | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Joint swelling | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 2 | (0.6) | 8 | (0.4) |
| Kyphoscoliosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lumbar spinal stenosis | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Meniscal degeneration | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Muscle spasms | 4 | (1.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.7) | 9 | (0.6) | 0 | (0.0) | 13 | (0.6) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **107** | **(30.0)** | **195** | **(27.7)** | **210** | **(29.7)** | **405** | **(28.7)** | **88** | **(28.1)** | **648** | **(29.2)** |
| Muscle tightness | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Muscular weakness | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Musculoskeletal chest pain | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Musculoskeletal pain | 5 | (1.4) | 2 | (0.3) | 10 | (1.4) | 12 | (0.8) | 2 | (0.6) | 19 | (0.9) |
| Musculoskeletal stiffness | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Myalgia | 2 | (0.6) | 7 | (1.0) | 3 | (0.4) | 10 | (0.7) | 3 | (1.0) | 17 | (0.8) |
| Myopathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Neck pain | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 5 | (1.6) | 9 | (0.4) |
| Osteoarthritis | 16 | (4.5) | 22 | (3.1) | 34 | (4.8) | 56 | (4.0) | 16 | (5.1) | 91 | (4.1) |
| Osteochondrosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.6) | 4 | (0.2) |
| Osteonecrosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Osteopenia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 2 | (0.6) | 6 | (0.3) |
| Osteoporosis | 3 | (0.8) | 4 | (0.6) | 4 | (0.6) | 8 | (0.6) | 2 | (0.6) | 15 | (0.7) |
| Pain in extremity | 4 | (1.1) | 8 | (1.1) | 3 | (0.4) | 11 | (0.8) | 3 | (1.0) | 18 | (0.8) |
| Patellofemoral pain syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Periarthritis | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Peripheral arthritis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Plantar fascial fibromatosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Plantar fasciitis | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 2 | (0.3) | 6 | (0.4) | 2 | (0.6) | 9 | (0.4) |
| Polymyalgia rheumatica | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Psoriatic arthropathy | 34 | (9.5) | 66 | (9.4) | 82 | (11.6) | 148 | (10.5) | 22 | (7.0) | 227 | (10.2) |
| Rheumatic disorder | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Rheumatoid arthritis | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.6) | 6 | (0.4) | 2 | (0.6) | 9 | (0.4) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **107** | **(30.0)** | **195** | **(27.7)** | **210** | **(29.7)** | **405** | **(28.7)** | **88** | **(28.1)** | **648** | **(29.2)** |
| Rotator cuff syndrome | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.4) | 3 | (1.0) | 10 | (0.5) |
| Scoliosis | 3 | (0.8) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 2 | (0.6) | 9 | (0.4) |
| Spinal column stenosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Spinal deformity | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Spinal disorder | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Spinal ligament ossification | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Spinal osteoarthritis | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 6 | (0.8) | 9 | (0.6) | 3 | (1.0) | 15 | (0.7) |
| Spinal pain | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Spondylitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Spondyloarthropathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Spondylolisthesis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Symphysiolysis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Synovial cyst | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| Synovitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Temporomandibular joint syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Tendinous contracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Tendonitis | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 4 | (1.3) | 6 | (0.3) |
| Tenosynovitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tenosynovitis stenosans | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Torticollis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Trigger finger | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Vertebral foraminal stenosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **23** | **(6.4)** | **34** | **(4.8)** | **29** | **(4.1)** | **63** | **(4.5)** | **24** | **(7.7)** | **117** | **(5.3)** |
| Acrochordon | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Adrenal adenoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Anogenital warts | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| Basal cell carcinoma | 6 | (1.7) | 5 | (0.7) | 4 | (0.6) | 9 | (0.6) | 5 | (1.6) | 20 | (0.9) |
| Benign bone neoplasm | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Benign breast neoplasm | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Benign neoplasm of skin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Benign neoplasm of thyroid gland | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Benign salivary gland neoplasm | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Benign uterine neoplasm | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Bowen's disease | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Brain neoplasm benign | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Breast cancer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 4 | (1.3) | 4 | (0.2) |
| Cervix carcinoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Cervix carcinoma stage 0 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Colon adenoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Dysplastic naevus | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Essential thrombocythaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Fibroadenoma of breast | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Fibrous histiocytoma | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Gastrointestinal tract adenoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Haemangioma | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **23** | **(6.4)** | **34** | **(4.8)** | **29** | **(4.1)** | **63** | **(4.5)** | **24** | **(7.7)** | **117** | **(5.3)** |
| Haemangioma of bone | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Haemangioma of liver | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Haemangioma of skin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lipoma | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| Lymphoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Melanocytic naevus | 4 | (1.1) | 5 | (0.7) | 5 | (0.7) | 10 | (0.7) | 7 | (2.2) | 23 | (1.0) |
| Neoplasm skin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Prostate cancer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Seborrhoeic keratosis | 6 | (1.7) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 11 | (0.5) |
| Skin papilloma | 3 | (0.8) | 5 | (0.7) | 2 | (0.3) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) | 13 | (0.6) |
| Squamous cell carcinoma | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Squamous cell carcinoma of skin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Squamous cell carcinoma of the vulva | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Testis cancer | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Uterine leiomyoma | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| **Nervous system disorders** | **55** | **(15.4)** | **84** | **(11.9)** | **99** | **(14.0)** | **183** | **(13.0)** | **34** | **(10.9)** | **293** | **(13.2)** |
| Anosmia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Burning sensation | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Carotid arteriosclerosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Carotid artery stenosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Nervous system disorders** | **55** | **(15.4)** | **84** | **(11.9)** | **99** | **(14.0)** | **183** | **(13.0)** | **34** | **(10.9)** | **293** | **(13.2)** |
| Carotid artery thrombosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Carpal tunnel syndrome | 3 | (0.8) | 7 | (1.0) | 1 | (0.1) | 8 | (0.6) | 2 | (0.6) | 15 | (0.7) |
| Cerebellar syndrome | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cerebral haemorrhage | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cerebral infarction | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cerebrovascular accident | 3 | (0.8) | 1 | (0.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.4) | 4 | (1.3) | 12 | (0.5) |
| Cervicobrachial syndrome | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| Complex regional pain syndrome | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Dementia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Diabetic neuropathy | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| Dizziness | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Dystonia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Epilepsy | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 2 | (0.6) | 7 | (0.3) |
| Essential tremor | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 3 | (1.0) | 5 | (0.2) |
| Facial paralysis | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Febrile convulsion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Generalised tonic-clonic seizure | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| Headache | 20 | (5.6) | 28 | (4.0) | 31 | (4.4) | 59 | (4.2) | 6 | (1.9) | 94 | (4.2) |
| Hemianopia homonymous | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hemiplegia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hypersomnia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Hypertonia | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Hypoaesthesia | 4 | (1.1) | 4 | (0.6) | 1 | (0.1) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 11 | (0.5) |
| Intracranial aneurysm | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Nervous system disorders** | **55** | **(15.4)** | **84** | **(11.9)** | **99** | **(14.0)** | **183** | **(13.0)** | **34** | **(10.9)** | **293** | **(13.2)** |
| Lethargy | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Loss of consciousness | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Lumbar radiculopathy | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Memory impairment | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Migraine | 10 | (2.8) | 19 | (2.7) | 21 | (3.0) | 40 | (2.8) | 4 | (1.3) | 58 | (2.6) |
| Myelopathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Narcolepsy | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Nerve compression | 3 | (0.8) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Neuralgia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Neuropathy peripheral | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 5 | (0.7) | 6 | (0.4) | 3 | (1.0) | 10 | (0.5) |
| Optic neuritis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Paraesthesia | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| Paralysis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Paraplegia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Paresis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Parosmia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Peroneal nerve palsy | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Polyneuropathy | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Poor quality sleep | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Radiculopathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Restless legs syndrome | 0 | (0.0) | 5 | (0.7) | 3 | (0.4) | 8 | (0.6) | 0 | (0.0) | 9 | (0.4) |
| Sciatica | 3 | (0.8) | 3 | (0.4) | 4 | (0.6) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 11 | (0.5) |
| Seizure | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 5 | (0.7) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| Sensory loss | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Nervous system disorders** | **55** | **(15.4)** | **84** | **(11.9)** | **99** | **(14.0)** | **183** | **(13.0)** | **34** | **(10.9)** | **293** | **(13.2)** |
| Sinus headache | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| Tarsal tunnel syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tension headache | 1 | (0.3) | 5 | (0.7) | 3 | (0.4) | 8 | (0.6) | 1 | (0.3) | 11 | (0.5) |
| Transient ischaemic attack | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Tremor | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Trigeminal neuralgia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Vocal cord paralysis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| **Pregnancy, puerperium and perinatal conditions** | **1** | **(0.3)** | **2** | **(0.3)** | **3** | **(0.4)** | **5** | **(0.4)** | **0** | **(0.0)** | **7** | **(0.3)** |
| Abortion spontaneous | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Abortion threatened | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Delivery | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Ectopic pregnancy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gestational diabetes | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pregnancy | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **Psychiatric disorders** | **57** | **(16.0)** | **120** | **(17.0)** | **134** | **(18.9)** | **254** | **(18.0)** | **44** | **(14.1)** | **377** | **(17.0)** |
| Acute stress disorder | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Adjustment disorder with depressed mood | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Alcohol abuse | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 2 | (0.6) | 8 | (0.4) |
| Alcoholism | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 1 | (0.3) | 8 | (0.4) |
| Anxiety | 15 | (4.2) | 29 | (4.1) | 50 | (7.1) | 79 | (5.6) | 11 | (3.5) | 110 | (5.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Psychiatric disorders** | **57** | **(16.0)** | **120** | **(17.0)** | **134** | **(18.9)** | **254** | **(18.0)** | **44** | **(14.1)** | **377** | **(17.0)** |
| Anxiety disorder | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Apathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Attention deficit/hyperactivity disorder | 2 | (0.6) | 8 | (1.1) | 9 | (1.3) | 17 | (1.2) | 3 | (1.0) | 23 | (1.0) |
| Autism spectrum disorder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Bipolar disorder | 1 | (0.3) | 7 | (1.0) | 5 | (0.7) | 12 | (0.8) | 1 | (0.3) | 15 | (0.7) |
| Borderline personality disorder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| Burnout syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Claustrophobia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Depressed mood | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Depression | 32 | (9.0) | 60 | (8.5) | 58 | (8.2) | 118 | (8.4) | 25 | (8.0) | 184 | (8.3) |
| Drug abuse | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Drug dependence | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Dyssomnia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Generalised anxiety disorder | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Grief reaction | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Initial insomnia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Insomnia | 8 | (2.2) | 31 | (4.4) | 28 | (4.0) | 59 | (4.2) | 8 | (2.6) | 81 | (3.7) |
| Libido decreased | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Major depression | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Middle insomnia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Mood swings | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Neurosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Nicotine dependence | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Psychiatric disorders** | **57** | **(16.0)** | **120** | **(17.0)** | **134** | **(18.9)** | **254** | **(18.0)** | **44** | **(14.1)** | **377** | **(17.0)** |
| Obsessive-compulsive disorder | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Panic attack | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 0 | (0.0) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Panic disorder | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Paranoia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Perinatal depression | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Persistent depressive disorder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Personality disorder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Phobia | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Post-traumatic stress disorder | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 0 | (0.0) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| Schizophrenia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Sleep disorder | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 4 | (0.6) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 11 | (0.5) |
| Social anxiety disorder | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Somatic symptom disorder | 3 | (0.8) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Stress | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Suicidal ideation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Suicide attempt | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| Tobacco abuse | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 0 | (0.0) | 4 | (0.3) | 2 | (0.6) | 7 | (0.3) |
| **Renal and urinary disorders** | **17** | **(4.8)** | **33** | **(4.7)** | **36** | **(5.1)** | **69** | **(4.9)** | **14** | **(4.5)** | **108** | **(4.9)** |
| Bladder irritation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Calculus bladder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Calculus urinary | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Chronic kidney disease | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| Cystitis interstitial | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Renal and urinary disorders** | **17** | **(4.8)** | **33** | **(4.7)** | **36** | **(5.1)** | **69** | **(4.9)** | **14** | **(4.5)** | **108** | **(4.9)** |
| Dysuria | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Haematuria | 5 | (1.4) | 3 | (0.4) | 4 | (0.6) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) | 14 | (0.6) |
| Hydronephrosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hydroureter | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hypertonic bladder | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| IgA nephropathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lower urinary tract symptoms | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Nephrolithiasis | 6 | (1.7) | 10 | (1.4) | 15 | (2.1) | 25 | (1.8) | 5 | (1.6) | 40 | (1.8) |
| Nocturia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Pollakiuria | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Polyuria | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Proteinuria | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Renal colic | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Renal cyst | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 3 | (1.0) | 14 | (0.6) |
| Renal failure | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Renal injury | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Renal mass | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Stress urinary incontinence | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Ureterolithiasis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Urethral dilatation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Urethral stenosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Urge incontinence | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Urinary hesitation | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Urinary incontinence | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 0 | (0.0) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Renal and urinary disorders** | **17** | **(4.8)** | **33** | **(4.7)** | **36** | **(5.1)** | **69** | **(4.9)** | **14** | **(4.5)** | **108** | **(4.9)** |
| Urinary retention | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Urine flow decreased | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **22** | **(6.2)** | **42** | **(6.0)** | **38** | **(5.4)** | **80** | **(5.7)** | **11** | **(3.5)** | **124** | **(5.6)** |
| Amenorrhoea | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Benign prostatic hyperplasia | 6 | (1.7) | 13 | (1.8) | 7 | (1.0) | 20 | (1.4) | 6 | (1.9) | 35 | (1.6) |
| Breast cyst | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Breast mass | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Breast pain | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cervical dysplasia | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Dysmenorrhoea | 3 | (0.8) | 6 | (0.9) | 1 | (0.1) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 13 | (0.6) |
| Endometrial hyperplasia | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Endometriosis | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| Erectile dysfunction | 4 | (1.1) | 5 | (0.7) | 6 | (0.8) | 11 | (0.8) | 1 | (0.3) | 17 | (0.8) |
| Female genital tract fistula | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Fibrocystic breast disease | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Gynaecomastia | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Menopausal symptoms | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Menorrhagia | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Menstrual disorder | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Menstruation irregular | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Metrorrhagia | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Nipple exudate bloody | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **22** | **(6.2)** | **42** | **(6.0)** | **38** | **(5.4)** | **80** | **(5.7)** | **11** | **(3.5)** | **124** | **(5.6)** |
| Ovarian cyst | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Pelvic pain | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Peyronie's disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Polycystic ovaries | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Postmenopausal haemorrhage | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Premenstrual syndrome | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Prostatitis | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Prostatomegaly | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 5 | (0.7) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| Scrotal cyst | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Sexual dysfunction | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Uterine cyst | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Uterine polyp | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Vaginal discharge | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Vaginal haemorrhage | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Varicocele | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **44** | **(12.3)** | **90** | **(12.8)** | **80** | **(11.3)** | **170** | **(12.0)** | **28** | **(8.9)** | **254** | **(11.5)** |
| Allergic sinusitis | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Apnoea | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Asthma | 12 | (3.4) | 37 | (5.2) | 36 | (5.1) | 73 | (5.2) | 6 | (1.9) | 98 | (4.4) |
| Asthma exercise induced | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Bronchitis chronic | 3 | (0.8) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 2 | (0.6) | 7 | (0.3) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **44** | **(12.3)** | **90** | **(12.8)** | **80** | **(11.3)** | **170** | **(12.0)** | **28** | **(8.9)** | **254** | **(11.5)** |
| Bronchospasm | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 5 | (1.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.8) | 9 | (0.6) | 4 | (1.3) | 18 | (0.8) |
| Cough | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 5 | (0.7) | 8 | (0.6) | 2 | (0.6) | 12 | (0.5) |
| Dysphonia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Dyspnoea | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Dyspnoea exertional | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Emphysema | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Epistaxis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Infantile asthma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Interstitial lung disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lung cyst | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Nasal congestion | 1 | (0.3) | 5 | (0.7) | 2 | (0.3) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 9 | (0.4) |
| Nasal obstruction | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Nasal polyps | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Nasal septum deviation | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 2 | (0.3) | 6 | (0.4) | 2 | (0.6) | 11 | (0.5) |
| Oropharyngeal spasm | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Orthopnoea | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pleural fibrosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pleural thickening | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pleurisy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Pneumothorax | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pulmonary embolism | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **44** | **(12.3)** | **90** | **(12.8)** | **80** | **(11.3)** | **170** | **(12.0)** | **28** | **(8.9)** | **254** | **(11.5)** |
| Pulmonary fibrosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Pulmonary granuloma | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pulmonary mass | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Pulmonary oedema | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pulmonary sarcoidosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pulmonary thrombosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Respiratory tract oedema | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Rhinitis allergic | 6 | (1.7) | 15 | (2.1) | 7 | (1.0) | 22 | (1.6) | 5 | (1.6) | 34 | (1.5) |
| Rhonchi | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Sinus congestion | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Sleep apnoea syndrome | 14 | (3.9) | 18 | (2.6) | 15 | (2.1) | 33 | (2.3) | 5 | (1.6) | 53 | (2.4) |
| Snoring | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tonsillar hypertrophy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Upper airway resistance syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Upper respiratory tract inflammation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Vocal cord polyp | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Wheezing | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **357** | **(100.0)** | **705** | **(100.0)** | **708** | **(100.0)** | **1,413** | **(100.0)** | **313** | **(100.0)** | **2,217** | **(100.0)** |
| Acanthosis nigricans | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **357** | **(100.0)** | **705** | **(100.0)** | **708** | **(100.0)** | **1,413** | **(100.0)** | **313** | **(100.0)** | **2,217** | **(100.0)** |
| Acne | 4 | (1.1) | 10 | (1.4) | 5 | (0.7) | 15 | (1.1) | 0 | (0.0) | 20 | (0.9) |
| Actinic keratosis | 3 | (0.8) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 8 | (0.4) |
| Alopecia | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 4 | (0.6) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 9 | (0.4) |
| Alopecia areata | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Androgenetic alopecia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Asteatosis | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Blister | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Chloasma | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cold urticaria | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cutaneous lupus erythematosus | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cutis laxa | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Dermal cyst | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 9 | (0.4) |
| Dermatitis | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Dermatitis atopic | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Dermatitis contact | 3 | (0.8) | 2 | (0.3) | 4 | (0.6) | 6 | (0.4) | 2 | (0.6) | 12 | (0.5) |
| Diabetic foot | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Diffuse alopecia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Drug eruption | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| Dry skin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Dyshidrotic eczema | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Ecchymosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Eczema | 1 | (0.3) | 6 | (0.9) | 7 | (1.0) | 13 | (0.9) | 2 | (0.6) | 16 | (0.7) |
| Guttate psoriasis | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **357** | **(100.0)** | **705** | **(100.0)** | **708** | **(100.0)** | **1,413** | **(100.0)** | **313** | **(100.0)** | **2,217** | **(100.0)** |
| Hand dermatitis | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Hidradenitis | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Hirsutism | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Hyperhidrosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hyperkeratosis | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| Ingrowing nail | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Intertrigo | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Keloid scar | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lentigo | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Macule | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Nail dystrophy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| Nail psoriasis | 2 | (0.6) | 5 | (0.7) | 4 | (0.6) | 9 | (0.6) | 0 | (0.0) | 11 | (0.5) |
| Neurodermatitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Night sweats | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.7) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 7 | (0.3) |
| Onycholysis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pain of skin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pemphigus | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Photosensitivity reaction | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pigmentation disorder | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Polymorphic light eruption | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Post inflammatory pigmentation change | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Prurigo | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **357** | **(100.0)** | **705** | **(100.0)** | **708** | **(100.0)** | **1,413** | **(100.0)** | **313** | **(100.0)** | **2,217** | **(100.0)** |
| Pruritus | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 5 | (0.7) | 8 | (0.6) | 0 | (0.0) | 11 | (0.5) |
| Pruritus generalised | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Psoriasis | 357 | (100.0) | 705 | (100.0) | 708 | (100.0) | 1,413 | (100.0) | 313 | (100.0) | 2,217 | (100.0) |
| Rash | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Rhinophyma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Rosacea | 8 | (2.2) | 6 | (0.9) | 6 | (0.8) | 12 | (0.8) | 3 | (1.0) | 24 | (1.1) |
| Scar pain | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Seborrhoea | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Seborrhoeic dermatitis | 0 | (0.0) | 8 | (1.1) | 2 | (0.3) | 10 | (0.7) | 1 | (0.3) | 12 | (0.5) |
| Skin atrophy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Skin burning sensation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Skin striae | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Solar dermatitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Solar lentigo | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Spider naevus | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Stasis dermatitis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Stevens-Johnson syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Urticaria | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Vitiligo | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| **Social circumstances** | **39** | **(10.9)** | **69** | **(9.8)** | **64** | **(9.0)** | **133** | **(9.4)** | **7** | **(2.2)** | **246** | **(11.1)** |
| Alcohol use | 8 | (2.2) | 12 | (1.7) | 13 | (1.8) | 25 | (1.8) | 0 | (0.0) | 53 | (2.4) |
| Andropause | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Social circumstances** | **39** | **(10.9)** | **69** | **(9.8)** | **64** | **(9.0)** | **133** | **(9.4)** | **7** | **(2.2)** | **246** | **(11.1)** |
| Caffeine consumption | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Corrective lens user | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Denture wearer | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Drug abuser | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Edentulous | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Ex-tobacco user | 6 | (1.7) | 9 | (1.3) | 7 | (1.0) | 16 | (1.1) | 0 | (0.0) | 38 | (1.7) |
| Familial risk factor | 4 | (1.1) | 17 | (2.4) | 8 | (1.1) | 25 | (1.8) | 0 | (0.0) | 38 | (1.7) |
| Limb prosthesis user | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Menopause | 6 | (1.7) | 4 | (0.6) | 7 | (1.0) | 11 | (0.8) | 2 | (0.6) | 23 | (1.0) |
| Postmenopause | 10 | (2.8) | 19 | (2.7) | 12 | (1.7) | 31 | (2.2) | 3 | (1.0) | 44 | (2.0) |
| Social alcohol drinker | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Substance use | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tanning | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tobacco user | 11 | (3.1) | 23 | (3.3) | 23 | (3.2) | 46 | (3.3) | 1 | (0.3) | 99 | (4.5) |
| **Surgical and medical procedures** | **89** | **(24.9)** | **160** | **(22.7)** | **144** | **(20.3)** | **304** | **(21.5)** | **75** | **(24.0)** | **501** | **(22.6)** |
| Abdominal hernia repair | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Abdominoplasty | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Abscess drainage | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Adenoidectomy | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Amygdalotomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Anal fissure excision | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Angioplasty | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Ankle operation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Surgical and medical procedures** | **89** | **(24.9)** | **160** | **(22.7)** | **144** | **(20.3)** | **304** | **(21.5)** | **75** | **(24.0)** | **501** | **(22.6)** |
| Antibiotic prophylaxis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Aortic aneurysm repair | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Aortic valve repair | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Aortic valve replacement | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Appendicectomy | 14 | (3.9) | 20 | (2.8) | 11 | (1.6) | 31 | (2.2) | 7 | (2.2) | 59 | (2.7) |
| Arm amputation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Arthrodesis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Balneotherapy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Benign breast lump removal | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Benign tumour excision | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Bladder neck suspension | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Bladder repair | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Blepharoplasty | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Bone graft | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Bone lesion excision | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Bone operation | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Brain operation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Breast cyst excision | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Bunion operation | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Caesarean section | 1 | (0.3) | 8 | (1.1) | 11 | (1.6) | 19 | (1.3) | 2 | (0.6) | 24 | (1.1) |
| Cancer surgery | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| Cardiac ablation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Cardiac operation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cardiac pacemaker insertion | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Surgical and medical procedures** | **89** | **(24.9)** | **160** | **(22.7)** | **144** | **(20.3)** | **304** | **(21.5)** | **75** | **(24.0)** | **501** | **(22.6)** |
| Carpal tunnel decompression | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Cataract operation | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 7 | (0.3) |
| Cerumen removal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cervical conisation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Cholecystectomy | 4 | (1.1) | 16 | (2.3) | 17 | (2.4) | 33 | (2.3) | 6 | (1.9) | 47 | (2.1) |
| Chondroplasty | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Circumcision | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cleft lip repair | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Colectomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Colostomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Corneal transplant | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Coronary angioplasty | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Coronary arterial stent insertion | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Coronary artery bypass | 3 | (0.8) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 7 | (0.3) |
| Coronary revascularisation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 3 | (0.1) |
| Cranial operation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Curetting of chalazion | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cyst drainage | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Cyst removal | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Debridement | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Dental care | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Dermabrasion | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Dupuytren's contracture operation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| Ear operation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Surgical and medical procedures** | **89** | **(24.9)** | **160** | **(22.7)** | **144** | **(20.3)** | **304** | **(21.5)** | **75** | **(24.0)** | **501** | **(22.6)** |
| Ear tube insertion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Elbow operation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Endodontic procedure | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Endometrial ablation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Endometriosis ablation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Ethmoid sinus surgery | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Eye laser surgery | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Eye operation | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Face lift | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Female genital operation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Female sterilisation | 8 | (2.2) | 14 | (2.0) | 10 | (1.4) | 24 | (1.7) | 4 | (1.3) | 39 | (1.8) |
| Finger amputation | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| Fistula repair | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Foot operation | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Fracture treatment | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Gallbladder operation | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Gastrectomy | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Gastric banding | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Gastric bypass | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Gastric operation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gastric stapling | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Gastric ulcer surgery | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Haemangioma removal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Haemorrhoid operation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Surgical and medical procedures** | **89** | **(24.9)** | **160** | **(22.7)** | **144** | **(20.3)** | **304** | **(21.5)** | **75** | **(24.0)** | **501** | **(22.6)** |
| Heart valve operation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hernia hiatus repair | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Hernia repair | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 4 | (1.3) | 7 | (0.3) |
| Hip arthroplasty | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Hip surgery | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Hysterectomy | 15 | (4.2) | 21 | (3.0) | 15 | (2.1) | 36 | (2.5) | 10 | (3.2) | 66 | (3.0) |
| Hysterosalpingo-oophorectomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Implantable defibrillator insertion | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Inguinal hernia repair | 5 | (1.4) | 4 | (0.6) | 4 | (0.6) | 8 | (0.6) | 4 | (1.3) | 18 | (0.8) |
| Intervertebral disc operation | 1 | (0.3) | 6 | (0.9) | 2 | (0.3) | 8 | (0.6) | 3 | (1.0) | 12 | (0.5) |
| Intestinal operation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Intra-cerebral aneurysm operation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Intra-uterine contraceptive device | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Intra-uterine contraceptive device insertion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Intraocular lens implant | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Joint arthroplasty | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Joint dislocation reduction | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Keratomileusis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Knee arthroplasty | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 8 | (1.1) | 12 | (0.8) | 0 | (0.0) | 13 | (0.6) |
| Knee operation | 3 | (0.8) | 3 | (0.4) | 4 | (0.6) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 13 | (0.6) |
| Laparotomy | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Large intestinal polypectomy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Ligament operation | 0 | (0.0) | 6 | (0.9) | 2 | (0.3) | 8 | (0.6) | 1 | (0.3) | 10 | (0.5) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Surgical and medical procedures** | **89** | **(24.9)** | **160** | **(22.7)** | **144** | **(20.3)** | **304** | **(21.5)** | **75** | **(24.0)** | **501** | **(22.6)** |
| Limb operation | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| Lipoma excision | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lithotripsy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Loop electrosurgical excision procedure | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Mastectomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Medical device implantation | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Meniscus operation | 2 | (0.6) | 5 | (0.7) | 4 | (0.6) | 9 | (0.6) | 2 | (0.6) | 14 | (0.6) |
| Meniscus removal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.6) | 3 | (0.1) |
| Metabolic surgery | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Metacarpal excision | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Metatarsal excision | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Mitral valve replacement | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Myomectomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Nasal cyst removal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Nasal operation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Nasal septal operation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Neck surgery | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Nephrectomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Neurectomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Oophorectomy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.6) | 4 | (0.2) |
| Oophorectomy bilateral | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Open reduction of fracture | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Orchidopexy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Surgical and medical procedures** | **89** | **(24.9)** | **160** | **(22.7)** | **144** | **(20.3)** | **304** | **(21.5)** | **75** | **(24.0)** | **501** | **(22.6)** |
| Osteosynthesis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Otoplasty | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Ovarian cystectomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Pancreatic operation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Papilloma excision | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Perineotomy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Peripheral artery stent insertion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Photocoagulation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Phototherapy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Pilonidal sinus repair | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Plastic surgery | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Plastic surgery to the face | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Polypectomy | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Prosthesis implantation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Pulmonary valve repair | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Radioactive iodine therapy | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Rectocele repair | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Removal of foreign body | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Renal stone removal | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Renal surgery | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Retinal operation | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Rhinoplasty | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Rotator cuff repair | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Salpingectomy | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Surgical and medical procedures** | **89** | **(24.9)** | **160** | **(22.7)** | **144** | **(20.3)** | **304** | **(21.5)** | **75** | **(24.0)** | **501** | **(22.6)** |
| Salpingo-oophorectomy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Shoulder arthroplasty | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Shoulder operation | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 8 | (0.4) |
| Sinus operation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Skin cosmetic procedure | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Skin graft | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Skin neoplasm excision | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 2 | (0.6) | 5 | (0.2) |
| Skin operation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Small intestinal resection | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Spinal corpectomy | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Spinal fusion surgery | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 4 | (0.6) | 8 | (0.6) | 2 | (0.6) | 12 | (0.5) |
| Spinal laminectomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Spinal nerve stimulator implantation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Spinal operation | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Splenectomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Stent placement | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.6) | 4 | (0.2) |
| Sterilisation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Strabismus correction | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Surgery | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Suture insertion | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Suture removal | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Sympathectomy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Talipes correction | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Surgical and medical procedures** | **89** | **(24.9)** | **160** | **(22.7)** | **144** | **(20.3)** | **304** | **(21.5)** | **75** | **(24.0)** | **501** | **(22.6)** |
| Tendon sheath incision | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Tenoplasty | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Testicular operation | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tetanus immunisation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Therapeutic procedure | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Thoracic operation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Thrombectomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Thyroid operation | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 3 | (0.1) |
| Thyroidectomy | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 7 | (0.3) |
| Toe amputation | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tonsillectomy | 3 | (0.8) | 16 | (2.3) | 11 | (1.6) | 27 | (1.9) | 3 | (1.0) | 40 | (1.8) |
| Tooth extraction | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Tracheostomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Transfusion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Transurethral prostatectomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Tympanoplasty | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| UV light therapy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Umbilical hernia repair | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| Ureteral stent insertion | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Urethral operation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Urethral repair | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Uterine dilation and curettage | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Uterine operation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Uterine polypectomy | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Surgical and medical procedures** | **89** | **(24.9)** | **160** | **(22.7)** | **144** | **(20.3)** | **304** | **(21.5)** | **75** | **(24.0)** | **501** | **(22.6)** |
| Uvulectomy | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Varicose vein operation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| Vascular graft | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| Vascular operation | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Vasectomy | 5 | (1.4) | 7 | (1.0) | 4 | (0.6) | 11 | (0.8) | 1 | (0.3) | 20 | (0.9) |
| Vasectomy reversal | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Vocal cord polypectomy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Vocal cordectomy | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Wisdom teeth removal | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| Wrist surgery | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 3 | (1.0) | 5 | (0.2) |
| **Vascular disorders** | **108** | **(30.3)** | **201** | **(28.5)** | **210** | **(29.7)** | **411** | **(29.1)** | **90** | **(28.8)** | **645** | **(29.1)** |
| Aneurysm | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Aortic aneurysm | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Aortic disorder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Aortic stenosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Arteriosclerosis | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Deep vein thrombosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Essential hypertension | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 3 | (1.0) | 9 | (0.4) |
| Flushing | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Hot flush | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Hypertension | 99 | (27.7) | 188 | (26.7) | 196 | (27.7) | 384 | (27.2) | 85 | (27.2) | 601 | (27.1) |
| Hypotension | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Intermittent claudication | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |

Subject Medical History Conditions (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials
All Subjects Randomized

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Vascular disorders** | **108** | **(30.3)** | **201** | **(28.5)** | **210** | **(29.7)** | **411** | **(29.1)** | **90** | **(28.8)** | **645** | **(29.1)** |
| Labile hypertension | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lymphoedema | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| Peripheral arterial occlusive disease | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| Peripheral artery stenosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Peripheral vascular disorder | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Peripheral venous disease | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Phlebitis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Raynaud's phenomenon | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Spider vein | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Thrombophlebitis superficial | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Thrombosis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Varicose vein | 5 | (1.4) | 12 | (1.7) | 5 | (0.7) | 17 | (1.2) | 3 | (1.0) | 25 | (1.1) |
| Venous thrombosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Every subject is counted a single time for each applicable specific condition. A subject with multiple conditions within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
A system organ class or specific condition appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
[Source: 5.3.5.3-10]

**付録 2.7.4-8**
**特定の併用薬を使用した被験者（1 投与群以上で発現率 > 0%）**
**第 IIb 相及び第 III 相試験のベース試験**
**実際に投薬を受けた全被験者**

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 355 | | 705 | | 708 | | 1,413 | | 313 | | 2,214 | |
| With one or more concomitant medications | 307 | (86.5) | 584 | (82.8) | 608 | (85.9) | 1,192 | (84.4) | 241 | (77.0) | 1,862 | (84.1) |
| With no concomitant medication | 48 | (13.5) | 121 | (17.2) | 100 | (14.1) | 221 | (15.6) | 72 | (23.0) | 352 | (15.9) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents** | **20** | **(5.6)** | **21** | **(3.0)** | **21** | **(3.0)** | **42** | **(3.0)** | **10** | **(3.2)** | **79** | **(3.6)** |
| Bacillus subtilis (+) Lactobacillus acidophilus (+) Streptococcus faecalis | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Bacillus subtilis (+) Streptococcus faecalis | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Bifidobacterium bifidum | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| Bifidobacterium bifidum (+) Escherichia coli (+) Lactobacillus acidophilus | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Clostridium butyricum | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| Enterococcus faecium | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| Lactobacillus acidophilus | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Lactobacillus acidophilus (+) Lactobacillus casei | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents** | **20** | **(5.6)** | **21** | **(3.0)** | **21** | **(3.0)** | **42** | **(3.0)** | **10** | **(3.2)** | **79** | **(3.6)** |
| Lactobacillus helveticus (+) Lactobacillus rhamnosus | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Lactobacillus reuteri | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| Saccharomyces boulardii | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| albumin tannate | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| aluminum silicate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ascorbic acid (+) Bacillus coagulans (+) Bifidobacterium longum (+) digestive enzymes (+) grape seeds (+) Lactobacillus acidophi | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| attapulgite, activated | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| berberine tannate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| bismuth subsalicylate | 3 | (0.8) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 9 | (0.4) |
| charcoal, activated | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| dextrose (+) potassium chloride (+) sodium chloride (+) sodium citrate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| loperamide | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents** | **20** | **(5.6)** | **21** | **(3.0)** | **21** | **(3.0)** | **42** | **(3.0)** | **10** | **(3.2)** | **79** | **(3.6)** |
| loperamide hydrochloride | 5 | (1.4) | 5 | (0.7) | 8 | (1.1) | 13 | (0.9) | 1 | (0.3) | 20 | (0.9) |
| mesalamine | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 6 | (0.3) |
| nifuroxazide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| pectin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| probiotics (unspecified) | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 9 | (0.4) |
| racecadotril | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| rifaximin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (1.0) | 3 | (0.1) |
| smectite | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| sulfasalazine | 3 | (0.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| **antiemetics and antinauseants** | **4** | **(1.1)** | **9** | **(1.3)** | **13** | **(1.8)** | **22** | **(1.6)** | **3** | **(1.0)** | **30** | **(1.4)** |
| diphenidol hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ondansetron | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 5 | (0.7) | 9 | (0.6) | 2 | (0.6) | 12 | (0.5) |
| ondansetron hydrochloride | 3 | (0.8) | 5 | (0.7) | 7 | (1.0) | 12 | (0.8) | 2 | (0.6) | 17 | (0.8) |
| ramosetron hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| scopolamine hydrobromide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **antiobesity preparations, excl. diet products** | **2** | **(0.6)** | **1** | **(0.1)** | **4** | **(0.6)** | **5** | **(0.4)** | **0** | **(0.0)** | **7** | **(0.3)** |
| orlistat | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| phentermine | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **antiobesity preparations, excl. diet products** | **2** | **(0.6)** | **1** | **(0.1)** | **4** | **(0.6)** | **5** | **(0.4)** | **0** | **(0.0)** | **7** | **(0.3)** |
| phentermine hydrochloride (+) topiramate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **bile and liver therapy** | **1** | **(0.3)** | **2** | **(0.3)** | **2** | **(0.3)** | **4** | **(0.3)** | **0** | **(0.0)** | **5** | **(0.2)** |
| arginine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| ox bile extract | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| silymarin | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ursodiol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **digestives, incl. enzymes** | **1** | **(0.3)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.3)** | **3** | **(0.2)** | **1** | **(0.3)** | **6** | **(0.3)** |
| alpha galactosidase A (+) amylase (+) calcium lactate (+) catalase (as drug) (+) cellulase (+) chymotrypsin (+) glucoamylase (+) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| amylase (+) bromelains (+) chymotrypsin (+) lipase (+) pancreatin (+) papain (+) rutin (+) trypsin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **digestives, incl. enzymes** | **1** | **(0.3)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.3)** | **3** | **(0.2)** | **1** | **(0.3)** | **6** | **(0.3)** |
| amylase (+) cellulase (+) digestive enzymes (+) molsin (+) pancreatin (+) promelase (+) protease | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| betaine hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| betaine hydrochloride (+) pepsin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| pancreatin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **drugs for acid related disorders** | **54** | **(15.2)** | **110** | **(15.6)** | **108** | **(15.3)** | **218** | **(15.4)** | **40** | **(12.8)** | **342** | **(15.4)** |
| almasilate (+) biodiastase (+) cassia (+) Chinese licorice (+) chlorophyllin copper complex sodium (+) clove (+) fennel (+) hydr | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| aluminum hydroxide (+) magnesium carbonate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| aluminum hydroxide (+) magnesium carbonate (+) magnesium hydroxide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **drugs for acid related disorders** | **54** | **(15.2)** | **110** | **(15.6)** | **108** | **(15.3)** | **218** | **(15.4)** | **40** | **(12.8)** | **342** | **(15.4)** |
| aluminum hydroxide (+) magnesium carbonate (+) magnesium hydroxide (+) simethicone | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| aluminum hydroxide (+) magnesium hydroxide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| aluminum hydroxide (+) magnesium trisilicate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| biodiastase (+) calcium carbonate (+) cinnamon (+) citrus unshiu (+) clove (+) fennel (+) gentian (+) magnesium carbonate (+) nu | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| calcium carbonate | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 6 | (0.8) | 10 | (0.7) | 1 | (0.3) | 16 | (0.7) |
| dexlansoprazole | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| esomeprazole | 3 | (0.8) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 9 | (0.4) |
| esomeprazole magnesium | 6 | (1.7) | 15 | (2.1) | 5 | (0.7) | 20 | (1.4) | 1 | (0.3) | 28 | (1.3) |
| famotidine | 3 | (0.8) | 4 | (0.6) | 5 | (0.7) | 9 | (0.6) | 1 | (0.3) | 15 | (0.7) |
| glutamine (+) sodium gualenate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| hydrotalcite | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **drugs for acid related disorders** | **54** | **(15.2)** | **110** | **(15.6)** | **108** | **(15.3)** | **218** | **(15.4)** | **40** | **(12.8)** | **342** | **(15.4)** |
| irsogladine maleate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| lafutidine | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| lansoprazole | 4 | (1.1) | 6 | (0.9) | 5 | (0.7) | 11 | (0.8) | 1 | (0.3) | 18 | (0.8) |
| magnesium carbonate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| magnesium hydroxide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| magnesium oxide | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 8 | (0.4) |
| misoprostol | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| omeprazole | 9 | (2.5) | 27 | (3.8) | 26 | (3.7) | 53 | (3.8) | 12 | (3.8) | 81 | (3.7) |
| omeprazole magnesium | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| pantoprazole | 8 | (2.3) | 17 | (2.4) | 15 | (2.1) | 32 | (2.3) | 12 | (3.8) | 59 | (2.7) |
| pantoprazole magnesium | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| pantoprazole sodium | 4 | (1.1) | 15 | (2.1) | 13 | (1.8) | 28 | (2.0) | 5 | (1.6) | 38 | (1.7) |
| rabeprazole sodium | 0 | (0.0) | 5 | (0.7) | 4 | (0.6) | 9 | (0.6) | 1 | (0.3) | 11 | (0.5) |
| ranitidine | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 5 | (0.7) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) | 10 | (0.5) |
| ranitidine hydrochloride | 4 | (1.1) | 5 | (0.7) | 3 | (0.4) | 8 | (0.6) | 1 | (0.3) | 13 | (0.6) |
| rebamipide | 5 | (1.4) | 13 | (1.8) | 22 | (3.1) | 35 | (2.5) | 0 | (0.0) | 42 | (1.9) |
| rioprostil | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| sodium bicarbonate (+) sodium gualenate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| sodium gualenate | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| sucralfate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| teprenone | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 8 | (0.4) |
| **drugs for constipation** | **9** | **(2.5)** | **18** | **(2.6)** | **20** | **(2.8)** | **38** | **(2.7)** | **5** | **(1.6)** | **55** | **(2.5)** |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **drugs for constipation** | **9** | **(2.5)** | **18** | **(2.6)** | **20** | **(2.8)** | **38** | **(2.7)** | **5** | **(1.6)** | **55** | **(2.5)** |
| bisacodyl | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| calcium polycarbophil | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| docusate sodium | 3 | (0.8) | 6 | (0.9) | 4 | (0.6) | 10 | (0.7) | 2 | (0.6) | 15 | (0.7) |
| docusate sodium (+) senna | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| docusate sodium (+) sennosides | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| electrolytes (unspecified) (+) polyethylene glycol 3350 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| fiber (unspecified) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| flaxseed | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| glycerin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| lactulose | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.6) | 5 | (0.2) |
| plantago seed | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| polyethylene glycol | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| polyethylene glycol 3350 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| polyethylene glycol 3350 (+) potassium chloride (+) sodium bicarbonate (+) sodium chloride | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **drugs for constipation** | **9** | **(2.5)** | **18** | **(2.6)** | **20** | **(2.8)** | **38** | **(2.7)** | **5** | **(1.6)** | **55** | **(2.5)** |
| polyethylene glycol 3350 (+) potassium chloride (+) sodium bicarbonate (+) sodium chloride (+) sodium sulfate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| psyllium husk | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| senna | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 8 | (0.4) |
| sennosides | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 1 | (0.1) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| sodium phosphate, dibasic (+) sodium phosphate, monobasic | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| sodium picosulfate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| tegaserod maleate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **drugs for functional gastrointestinal disorders** | **16** | **(4.5)** | **20** | **(2.8)** | **21** | **(3.0)** | **41** | **(2.9)** | **9** | **(2.9)** | **72** | **(3.3)** |
| alizapride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| alverine citrate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| atropine sulfate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| atropine sulfate (+) diphenoxylate hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| belladonna | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| belladonna alkaloids | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **drugs for functional gastrointestinal disorders** | **16** | **(4.5)** | **20** | **(2.8)** | **21** | **(3.0)** | **41** | **(2.9)** | **9** | **(2.9)** | **72** | **(3.3)** |
| butylscopolamine bromide | 3 | (0.8) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 2 | (0.6) | 10 | (0.5) |
| dicyclomine hydrochloride | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| dimethicone | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| domperidone | 4 | (1.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 10 | (0.5) |
| glycopyrrolate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| hyoscyamine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| hyoscyamine sulfate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| isopropamide iodide | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| itopride hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| mebeverine hydrochloride | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| metoclopramide | 1 | (0.3) | 5 | (0.7) | 3 | (0.4) | 8 | (0.6) | 0 | (0.0) | 10 | (0.5) |
| metoclopramide hydrochloride | 4 | (1.1) | 3 | (0.4) | 6 | (0.8) | 9 | (0.6) | 3 | (1.0) | 17 | (0.8) |
| mosapride citrate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| phloroglucinol (+) trimethylphloroglucinol | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| pinaverium bromide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| simethicone | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| tiquizium bromide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| trimebutine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **drugs used in diabetes** | **37** | **(10.4)** | **68** | **(9.6)** | **62** | **(8.8)** | **130** | **(9.2)** | **27** | **(8.6)** | **206** | **(9.3)** |
| alogliptin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **drugs used in diabetes** | **37** | **(10.4)** | **68** | **(9.6)** | **62** | **(8.8)** | **130** | **(9.2)** | **27** | **(8.6)** | **206** | **(9.3)** |
| alogliptin benzoate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| canagliflozin | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| dapagliflozin propanediol | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| exenatide | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| gliclazide | 5 | (1.4) | 2 | (0.3) | 4 | (0.6) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 11 | (0.5) |
| glimepiride | 4 | (1.1) | 6 | (0.9) | 7 | (1.0) | 13 | (0.9) | 3 | (1.0) | 20 | (0.9) |
| glipizide | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 9 | (1.3) | 12 | (0.8) | 0 | (0.0) | 14 | (0.6) |
| glipizide (+) metformin hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| glyburide | 4 | (1.1) | 5 | (0.7) | 3 | (0.4) | 8 | (0.6) | 1 | (0.3) | 16 | (0.7) |
| glyburide (+) metformin hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| insulin | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| insulin (+) insulin, isophane | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| insulin aspart | 2 | (0.6) | 6 | (0.9) | 3 | (0.4) | 9 | (0.6) | 2 | (0.6) | 13 | (0.6) |
| insulin aspart (+) insulin aspart protamine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| insulin detemir | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| insulin glargine | 2 | (0.6) | 7 | (1.0) | 8 | (1.1) | 15 | (1.1) | 4 | (1.3) | 22 | (1.0) |
| insulin human | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 6 | (0.8) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 10 | (0.5) |
| insulin human, isophane | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| insulin lispro | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 4 | (0.6) | 7 | (0.5) | 0 | (0.0) | 9 | (0.4) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **drugs used in diabetes** | **37** | **(10.4)** | **68** | **(9.6)** | **62** | **(8.8)** | **130** | **(9.2)** | **27** | **(8.6)** | **206** | **(9.3)** |
| insulin lispro (+) insulin lispro protamine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| insulin, biphasic isophane [injection] | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| insulin, isophane | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| insulin, neutral | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| ipragliflozin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| linagliptin | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| linagliptin (+) metformin hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| liraglutide | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 7 | (0.3) |
| metformin | 28 | (7.9) | 38 | (5.4) | 38 | (5.4) | 76 | (5.4) | 13 | (4.2) | 123 | (5.6) |
| metformin hydrochloride | 5 | (1.4) | 12 | (1.7) | 14 | (2.0) | 26 | (1.8) | 8 | (2.6) | 40 | (1.8) |
| metformin hydrochloride (+) saxagliptin hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| metformin hydrochloride (+) sitagliptin phosphate | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 6 | (0.8) | 10 | (0.7) | 0 | (0.0) | 12 | (0.5) |
| miglitol | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| pioglitazone hydrochloride | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 5 | (0.7) | 7 | (0.5) | 0 | (0.0) | 9 | (0.4) |
| repaglinide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 3 | (1.0) | 5 | (0.2) |
| saxagliptin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| saxagliptin hydrochloride | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| sitagliptin phosphate | 3 | (0.8) | 6 | (0.9) | 4 | (0.6) | 10 | (0.7) | 2 | (0.6) | 15 | (0.7) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **drugs used in diabetes** | **37** | **(10.4)** | **68** | **(9.6)** | **62** | **(8.8)** | **130** | **(9.2)** | **27** | **(8.6)** | **206** | **(9.3)** |
| vildagliptin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| voglibose | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **mineral supplements** | **14** | **(3.9)** | **24** | **(3.4)** | **26** | **(3.7)** | **50** | **(3.5)** | **8** | **(2.6)** | **77** | **(3.5)** |
| calcium (unspecified) | 4 | (1.1) | 3 | (0.4) | 5 | (0.7) | 8 | (0.6) | 0 | (0.0) | 12 | (0.5) |
| calcium (unspecified) (+) cholecalciferol | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| calcium (unspecified) (+) magnesium (unspecified) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| calcium (unspecified) (+) magnesium (unspecified) (+) zinc (unspecified) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| calcium (unspecified) (+) vitamin D (unspecified) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 2 | (0.6) | 8 | (0.4) |
| calcium carbonate (+) cholecalciferol | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| calcium chloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| calcium citrate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| copper (unspecified) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| magnesium (unspecified) | 3 | (0.8) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) | 13 | (0.6) |
| magnesium carbonate (+) magnesium oxide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| magnesium citrate | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **mineral supplements** | **14** | **(3.9)** | **24** | **(3.4)** | **26** | **(3.7)** | **50** | **(3.5)** | **8** | **(2.6)** | **77** | **(3.5)** |
| magnesium sulfate | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| potassium (unspecified) | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.6) | 6 | (0.4) | 1 | (0.3) | 9 | (0.4) |
| potassium aspartate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| potassium bicarbonate (+) potassium citrate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| potassium chloride | 3 | (0.8) | 5 | (0.7) | 6 | (0.8) | 11 | (0.8) | 1 | (0.3) | 16 | (0.7) |
| potassium citrate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| selenium (unspecified) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| zinc (unspecified) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| zinc citrate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| **other alimentary tract and metabolism products** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(0.3)** | **5** | **(0.7)** | **7** | **(0.5)** | **1** | **(0.3)** | **9** | **(0.4)** |
| cysteine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| flavin adenine dinucleotide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| gastrointestinal preparations (unspecified) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| glutamine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| lycopene | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| lysine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| xanthophyll | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **stomatological preparations** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.3)** | **3** | **(0.2)** | **1** | **(0.3)** | **4** | **(0.2)** |
| chlorobutanol (+) choline salicylate (+) hexetidine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| metronidazole (+) spiramycin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| **vitamins** | **54** | **(15.2)** | **87** | **(12.3)** | **101** | **(14.3)** | **188** | **(13.3)** | **33** | **(10.5)** | **300** | **(13.6)** |
| alfacalcidol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| antioxidants (unspecified) (+) digestive enzymes (+) minerals (unspecified) (+) vitamins (unspecified) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ascorbic acid | 3 | (0.8) | 11 | (1.6) | 12 | (1.7) | 23 | (1.6) | 3 | (1.0) | 30 | (1.4) |
| ascorbic acid (+) beta carotene (+) cupric oxide (+) sodium selenate (+) vitamin E acetate (+) xanthophyll (+) zinc oxide | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **vitamins** | **54** | **(15.2)** | **87** | **(12.3)** | **101** | **(14.3)** | **188** | **(13.3)** | **33** | **(10.5)** | **300** | **(13.6)** |
| ascorbic acid (+) calcium (unspecified) (+) chromium (unspecified) (+) folic acid (+) magnesium (unspecified) (+) manganese (uns | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| ascorbic acid (+) calcium pantothenate | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| ascorbic acid (+) cupric oxide (+) sodium selenate (+) vitamin A acetate (+) vitamin E acetate (+) zinc oxide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| ascorbic acid (+) folic acid (+) vitamin B complex | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ascorbic acid (+) rutin | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (1.0) | 4 | (0.2) |
| ascorbic acid (+) vitamin A (+) vitamin B complex | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ascorbic acid (+) vitamin B complex | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| ascorbic acid (+) vitamin E | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **vitamins** | **54** | **(15.2)** | **87** | **(12.3)** | **101** | **(14.3)** | **188** | **(13.3)** | **33** | **(10.5)** | **300** | **(13.6)** |
| benfotiamine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| benfotiamine (+) cyanocobalamin (+) pyridoxine hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| betaine hydrochloride (+) choline bitartrate (+) cysteine hydrochloride (+) inositol (+) minerals (unspecified) (+) pomegranate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| biotin | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| bisbentiamine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| calcitriol | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| calcium pantothenate (+) cyanocobalamin (+) niacinamide (+) pyridoxine hydrochloride (+) thiamine mononitrate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| cholecalciferol | 7 | (2.0) | 11 | (1.6) | 13 | (1.8) | 24 | (1.7) | 5 | (1.6) | 38 | (1.7) |
| cholecalciferol (+) menatetrenone (+) phytonadione | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **vitamins** | **54** | **(15.2)** | **87** | **(12.3)** | **101** | **(14.3)** | **188** | **(13.3)** | **33** | **(10.5)** | **300** | **(13.6)** |
| cod liver oil | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| cyanocobalamin (+) pyridoxine (+) thiamine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| cyanocobalamin (+) pyridoxine hydrochloride (+) riboflavin (+) thiamine mononitrate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| cyanocobalamin (+) pyridoxine hydrochloride (+) thiamine hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dexpanthenol | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| dexpanthenol (+) vitamin A | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ergocalciferol | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 5 | (0.7) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 9 | (0.4) |
| fursultiamine hydrochloride (+) riboflavin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| hydroxocobalamin acetate (+) pyridoxine hydrochloride (+) thiamine disulfide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **vitamins** | **54** | **(15.2)** | **87** | **(12.3)** | **101** | **(14.3)** | **188** | **(13.3)** | **33** | **(10.5)** | **300** | **(13.6)** |
| magnesium (unspecified) (+) pyridoxine hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| magnesium phosphate, dibasic (+) manganese (unspecified) (+) pyridoxine hydrochloride (+) vitamin A (+) zinc (unspecified) | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| maxacalcitol | 2 | (0.6) | 6 | (0.9) | 6 | (0.8) | 12 | (0.8) | 0 | (0.0) | 17 | (0.8) |
| minerals (unspecified) (+) vitamins (unspecified) | 1 | (0.3) | 6 | (0.9) | 12 | (1.7) | 18 | (1.3) | 1 | (0.3) | 22 | (1.0) |
| minerals (unspecified) (+) vitamins (unspecified) (+) xanthophyll | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| pyridoxal phosphate | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 8 | (0.4) |
| pyridoxine | 6 | (1.7) | 4 | (0.6) | 9 | (1.3) | 13 | (0.9) | 3 | (1.0) | 23 | (1.0) |
| pyridoxine hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| riboflavin | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| riboflavin tetrabutyrate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| sulbutiamine | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| thiamine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| vitamin A | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **alimentary tract and metabolism** | | | | | | | | | | | | |
| **vitamins** | **54** | **(15.2)** | **87** | **(12.3)** | **101** | **(14.3)** | **188** | **(13.3)** | **33** | **(10.5)** | **300** | **(13.6)** |
| vitamin B (unspecified) | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| vitamin B complex | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 2 | (0.3) | 6 | (0.4) | 1 | (0.3) | 9 | (0.4) |
| vitamin D (unspecified) | 14 | (3.9) | 22 | (3.1) | 15 | (2.1) | 37 | (2.6) | 6 | (1.9) | 62 | (2.8) |
| vitamin E | 3 | (0.8) | 1 | (0.1) | 9 | (1.3) | 10 | (0.7) | 0 | (0.0) | 13 | (0.6) |
| vitamin E acetate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| vitamins (unspecified) | 21 | (5.9) | 23 | (3.3) | 25 | (3.5) | 48 | (3.4) | 10 | (3.2) | 84 | (3.8) |
| **antiinfectives for systemic use** | | | | | | | | | | | | |
| **antibacterials for systemic use** | **105** | **(29.6)** | **213** | **(30.2)** | **219** | **(30.9)** | **432** | **(30.6)** | **81** | **(25.9)** | **661** | **(29.9)** |
| amdinocillin pivoxil | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| amoxicillin | 17 | (4.8) | 38 | (5.4) | 39 | (5.5) | 77 | (5.4) | 9 | (2.9) | 114 | (5.1) |
| amoxicillin (+) clavulanate potassium | 13 | (3.7) | 19 | (2.7) | 25 | (3.5) | 44 | (3.1) | 10 | (3.2) | 70 | (3.2) |
| ampicillin | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| ampicillin sodium (+) sulbactam sodium | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| antimicrobial (unspecified) | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 4 | (1.3) | 12 | (0.5) |
| ascorbic acid (+) nitrofurantoin | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| azithromycin | 20 | (5.6) | 25 | (3.5) | 33 | (4.7) | 58 | (4.1) | 11 | (3.5) | 93 | (4.2) |
| benzoic acid (+) methenamine (+) sodium salicylate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **antiinfectives for systemic use** | | | | | | | | | | | | |
| **antibacterials for systemic use** | **105** | **(29.6)** | **213** | **(30.2)** | **219** | **(30.9)** | **432** | **(30.6)** | **81** | **(25.9)** | **661** | **(29.9)** |
| cefaclor | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| cefadroxil | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| cefatrizine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cefazolin | 3 | (0.8) | 2 | (0.3) | 7 | (1.0) | 9 | (0.6) | 0 | (0.0) | 12 | (0.5) |
| cefazolin sodium | 3 | (0.8) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| cefcapene pivoxil hydrochloride | 6 | (1.7) | 10 | (1.4) | 4 | (0.6) | 14 | (1.0) | 0 | (0.0) | 20 | (0.9) |
| cefdinir | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| cefditoren pivoxil | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 0 | (0.0) | 10 | (0.5) |
| cefepime | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cefixime | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| cefotiam hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cefozopran hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cefpodoxime proxetil | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| cefprozil | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| ceftazidime | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cefteram pivoxil | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ceftibuten | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ceftriaxone | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 3 | (1.0) | 8 | (0.4) |
| ceftriaxone sodium | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 5 | (0.7) | 9 | (0.6) | 0 | (0.0) | 10 | (0.5) |
| ceftriaxone sodium (+) dextrose | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cefuroxime | 1 | (0.3) | 11 | (1.6) | 11 | (1.6) | 22 | (1.6) | 6 | (1.9) | 30 | (1.4) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **antiinfectives for systemic use** | | | | | | | | | | | | |
| **antibacterials for systemic use** | **105** | **(29.6)** | **213** | **(30.2)** | **219** | **(30.9)** | **432** | **(30.6)** | **81** | **(25.9)** | **661** | **(29.9)** |
| cefuroxime axetil | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) | 12 | (0.5) |
| cefuroxime sodium | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| cephalexin | 8 | (2.3) | 23 | (3.3) | 21 | (3.0) | 44 | (3.1) | 8 | (2.6) | 68 | (3.1) |
| chloramphenicol | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| chlortetracycline | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| ciprofloxacin | 9 | (2.5) | 15 | (2.1) | 20 | (2.8) | 35 | (2.5) | 10 | (3.2) | 55 | (2.5) |
| ciprofloxacin hydrochloride | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 5 | (1.6) | 10 | (0.5) |
| clarithromycin | 8 | (2.3) | 16 | (2.3) | 16 | (2.3) | 32 | (2.3) | 4 | (1.3) | 48 | (2.2) |
| clarithromycin lactobionate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| clavulanic acid | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| clindamycin | 3 | (0.8) | 11 | (1.6) | 12 | (1.7) | 23 | (1.6) | 7 | (2.2) | 34 | (1.5) |
| clindamycin hydrochloride | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| clindamycin phosphate | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| cloxacillin | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cloxacillin sodium | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| demeclocycline | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dextrose (+) vancomycin hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dicloxacillin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| doxycycline | 6 | (1.7) | 8 | (1.1) | 13 | (1.8) | 21 | (1.5) | 4 | (1.3) | 32 | (1.4) |
| doxycycline hyclate | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **antiinfectives for systemic use** | | | | | | | | | | | | |
| **antibacterials for systemic use** | **105** | **(29.6)** | **213** | **(30.2)** | **219** | **(30.9)** | **432** | **(30.6)** | **81** | **(25.9)** | **661** | **(29.9)** |
| enoxacin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| erythromycin | 4 | (1.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.7) | 9 | (0.6) | 1 | (0.3) | 14 | (0.6) |
| faropenem sodium | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| floxacillin sodium | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| fosfomycin tromethamine | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| framycetin sulfate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| furazidine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| fusidate sodium | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| fusidic acid | 2 | (0.6) | 5 | (0.7) | 2 | (0.3) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) | 16 | (0.7) |
| garenoxacin mesylate | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| gatifloxacin | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| gentamicin | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 2 | (0.6) | 7 | (0.3) |
| gentamicin sulfate | 6 | (1.7) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 14 | (0.6) |
| gramicidin (+) polymyxin B sulfate | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| hyoscyamine sulfate (+) methenamine (+) methylene blue (+) phenyl salicylate (+) sodium phosphate, monobasic | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| levofloxacin | 5 | (1.4) | 12 | (1.7) | 13 | (1.8) | 25 | (1.8) | 1 | (0.3) | 33 | (1.5) |
| linezolid | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **antiinfectives for systemic use** | | | | | | | | | | | | |
| **antibacterials for systemic use** | **105** | **(29.6)** | **213** | **(30.2)** | **219** | **(30.9)** | **432** | **(30.6)** | **81** | **(25.9)** | **661** | **(29.9)** |
| meropenem | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| metronidazole | 2 | (0.6) | 5 | (0.7) | 11 | (1.6) | 16 | (1.1) | 5 | (1.6) | 25 | (1.1) |
| minocycline | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| minocycline hydrochloride | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| moxifloxacin | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| moxifloxacin hydrochloride | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 6 | (0.8) | 8 | (0.6) | 1 | (0.3) | 12 | (0.5) |
| neomycin sulfate (+) polymyxin B sulfate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| nitrofurantoin | 0 | (0.0) | 7 | (1.0) | 4 | (0.6) | 11 | (0.8) | 2 | (0.6) | 13 | (0.6) |
| nitroxoline | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| norfloxacin | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| ofloxacin | 4 | (1.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.6) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 13 | (0.6) |
| oxytetracycline | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| penicillin (unspecified) | 5 | (1.4) | 10 | (1.4) | 7 | (1.0) | 17 | (1.2) | 1 | (0.3) | 24 | (1.1) |
| penicillin V | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 5 | (0.7) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| penicillin V potassium | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| piperacillin sodium (+) tazobactam sodium | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| polymyxin B sulfate (+) trimethoprim | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| pristinamycin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| roxithromycin | 0 | (0.0) | 6 | (0.9) | 2 | (0.3) | 8 | (0.6) | 2 | (0.6) | 11 | (0.5) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **antiinfectives for systemic use** | | | | | | | | | | | | |
| **antibacterials for systemic use** | **105** | **(29.6)** | **213** | **(30.2)** | **219** | **(30.9)** | **432** | **(30.6)** | **81** | **(25.9)** | **661** | **(29.9)** |
| spiramycin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| sulfadiazine | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| sulfamethoxazole | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| sulfamethoxazole (+) trimethoprim | 4 | (1.1) | 13 | (1.8) | 12 | (1.7) | 25 | (1.8) | 4 | (1.3) | 33 | (1.5) |
| telithromycin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| tetracycline | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| tetracycline hydrochloride | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| tobramycin | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| trimethoprim | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 9 | (0.4) |
| vancomycin | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| **antimycobacterials** | **12** | **(3.4)** | **17** | **(2.4)** | **25** | **(3.5)** | **42** | **(3.0)** | **10** | **(3.2)** | **73** | **(3.3)** |
| ethambutol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| isoniazid | 11 | (3.1) | 12 | (1.7) | 21 | (3.0) | 33 | (2.3) | 9 | (2.9) | 59 | (2.7) |
| isoniazid (+) pyridoxine hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| isoniazid (+) rifampin | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| pyrazinamide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| rifampin | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 4 | (0.6) | 7 | (0.5) | 0 | (0.0) | 10 | (0.5) |
| **antimycotics for systemic use** | **1** | **(0.3)** | **7** | **(1.0)** | **7** | **(1.0)** | **14** | **(1.0)** | **2** | **(0.6)** | **19** | **(0.9)** |
| amphotericin B | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| fluconazole | 1 | (0.3) | 6 | (0.9) | 6 | (0.8) | 12 | (0.8) | 2 | (0.6) | 17 | (0.8) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **antiinfectives for systemic use** | | | | | | | | | | | | |
| **antimycotics for systemic use** | **1** | **(0.3)** | **7** | **(1.0)** | **7** | **(1.0)** | **14** | **(1.0)** | **2** | **(0.6)** | **19** | **(0.9)** |
| itraconazole | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| micafungin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| posaconazole | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **antivirals for systemic use** | **6** | **(1.7)** | **16** | **(2.3)** | **15** | **(2.1)** | **31** | **(2.2)** | **5** | **(1.6)** | **47** | **(2.1)** |
| acyclovir | 1 | (0.3) | 5 | (0.7) | 9 | (1.3) | 14 | (1.0) | 4 | (1.3) | 20 | (0.9) |
| acyclovir sodium (+) dextrose | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| famciclovir | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| inosine pranobex | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| laninamivir | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| laninamivir octanoate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| oseltamivir phosphate | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| peramivir | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| valacyclovir hydrochloride | 1 | (0.3) | 5 | (0.7) | 2 | (0.3) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 11 | (0.5) |
| vidarabine | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| zanamivir | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| **immune sera and immunoglobulins** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(0.3)** | **1** | **(0.1)** | **3** | **(0.2)** | **0** | **(0.0)** | **4** | **(0.2)** |
| globulin, immune | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| rabies immune globulin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| tetanus immune globulin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| **vaccines** | **21** | **(5.9)** | **53** | **(7.5)** | **63** | **(8.9)** | **116** | **(8.2)** | **15** | **(4.8)** | **162** | **(7.3)** |
| HPV vaccine (unspecified) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **antiinfectives for systemic use** | | | | | | | | | | | | |
| **vaccines** | **21** | **(5.9)** | **53** | **(7.5)** | **63** | **(8.9)** | **116** | **(8.2)** | **15** | **(4.8)** | **162** | **(7.3)** |
| cholera whole cell/rCTB subunit vaccine inactivated oral | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| diphtheria toxoid | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| diphtheria toxoid (+) pertussis acellular 3-component vaccine (+) tetanus toxoid | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| diphtheria toxoid (+) pertussis acellular 5-component vaccine (+) poliovirus vaccine inactivated (Vero) (+) tetanus toxoid | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| diphtheria toxoid (+) pertussis acellular 5-component vaccine (+) tetanus toxoid | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| diphtheria toxoid (+) pertussis acellular Biken vaccine (+) tetanus toxoid | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **antiinfectives for systemic use** | | | | | | | | | | | | |
| **vaccines** | **21** | **(5.9)** | **53** | **(7.5)** | **63** | **(8.9)** | **116** | **(8.2)** | **15** | **(4.8)** | **162** | **(7.3)** |
| diphtheria toxoid (+) pertussis acellular vaccine (unspecified) (+) tetanus toxoid | 3 | (0.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| diphtheria toxoid (+) pertussis whole cell vaccine (+) tetanus toxoid | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| diphtheria toxoid (+) poliovirus vaccine inactivated (Vero) (+) tetanus toxoid | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| diphtheria toxoid (+) tetanus toxoid | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| hepatitis A virus vaccine (unspecified) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| hepatitis A virus vaccine (unspecified) (+) hepatitis B virus vaccine (unspecified) | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| hepatitis A virus vaccine inactivated | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **antiinfectives for systemic use** | | | | | | | | | | | | |
| **vaccines** | **21** | **(5.9)** | **53** | **(7.5)** | **63** | **(8.9)** | **116** | **(8.2)** | **15** | **(4.8)** | **162** | **(7.3)** |
| hepatitis A virus vaccine inactivated (+) hepatitis B virus vaccine rHBsAg (yeast) | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 1 | (0.1) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| hepatitis B virus vaccine (unspecified) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| hepatitis B virus vaccine rHBsAg (yeast) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| influenza virus sAg 3v vaccine inactivated | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 5 | (0.7) | 8 | (0.6) | 2 | (0.6) | 11 | (0.5) |
| influenza virus split virion 3v vaccine inactivated | 4 | (1.1) | 14 | (2.0) | 16 | (2.3) | 30 | (2.1) | 2 | (0.6) | 37 | (1.7) |
| influenza virus split virion 4v vaccine inactivated | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| influenza virus vaccine (unspecified) | 10 | (2.8) | 16 | (2.3) | 23 | (3.2) | 39 | (2.8) | 8 | (2.6) | 61 | (2.8) |
| influenza virus vaccine inactivated (unspecified) | 1 | (0.3) | 6 | (0.9) | 6 | (0.8) | 12 | (0.8) | 0 | (0.0) | 14 | (0.6) |
| pertussis vaccine (unspecified) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| pneumococcal 23v polysaccharide vaccine | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.6) | 6 | (0.4) | 2 | (0.6) | 9 | (0.4) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **antiinfectives for systemic use** | | | | | | | | | | | | |
| **vaccines** | **21** | **(5.9)** | **53** | **(7.5)** | **63** | **(8.9)** | **116** | **(8.2)** | **15** | **(4.8)** | **162** | **(7.3)** |
| pneumococcal 4 6B 9V 14 18C 19F 23F conj vaccine (CRM197) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| pneumococcal vaccine (unspecified) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| poliovirus vaccine inactivated (unspecified) | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| rabies virus vaccine (human diploid) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| tetanus toxoid | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 9 | (1.3) | 12 | (0.8) | 3 | (1.0) | 17 | (0.8) |
| tick-borne encephalitis virus vaccine | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| typhoid Vi polysaccharide vaccine | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| typhoid vaccine (unspecified) | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| **antineoplastic and immunomodulating agents** | | | | | | | | | | | | |
| **antineoplastic agents** | **6** | **(1.7)** | **18** | **(2.6)** | **12** | **(1.7)** | **30** | **(2.1)** | **7** | **(2.2)** | **51** | **(2.3)** |
| carboplatin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| cytarabine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| docetaxel | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| fluorouracil | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **antineoplastic and immunomodulating agents** | | | | | | | | | | | | |
| **antineoplastic agents** | **6** | **(1.7)** | **18** | **(2.6)** | **12** | **(1.7)** | **30** | **(2.1)** | **7** | **(2.2)** | **51** | **(2.3)** |
| hydroxyurea | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| idarubicin hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| methotrexate | 6 | (1.7) | 17 | (2.4) | 11 | (1.6) | 28 | (2.0) | 6 | (1.9) | 48 | (2.2) |
| pemetrexed disodium | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| **endocrine therapy** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **2** | **(0.6)** | **3** | **(0.1)** |
| megestrol acetate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| tamoxifen | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| **immunostimulants** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.0)** |
| filgrastim | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **immunosuppressants** | **15** | **(4.2)** | **21** | **(3.0)** | **23** | **(3.2)** | **44** | **(3.1)** | **21** | **(6.7)** | **95** | **(4.3)** |
| adalimumab | 4 | (1.1) | 6 | (0.9) | 5 | (0.7) | 11 | (0.8) | 2 | (0.6) | 20 | (0.9) |
| apremilast | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| azathioprine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| cyclosporine | 8 | (2.3) | 5 | (0.7) | 6 | (0.8) | 11 | (0.8) | 0 | (0.0) | 22 | (1.0) |
| efalizumab | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 5 | (0.7) | 7 | (0.5) | 0 | (0.0) | 12 | (0.5) |
| etanercept | 3 | (0.8) | 2 | (0.3) | 5 | (0.7) | 7 | (0.5) | 14 | (4.5) | 29 | (1.3) |
| infliximab | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| leflunomide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| secukinumab | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| tacrolimus | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 5 | (0.2) |
| ustekinumab | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 4 | (0.6) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) | 13 | (0.6) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **antiparasitic products, insecticides, and repellents** | | | | | | | | | | | | |
| **antiprotozoals** | **1** | **(0.3)** | **2** | **(0.3)** | **4** | **(0.6)** | **6** | **(0.4)** | **0** | **(0.0)** | **7** | **(0.3)** |
| chloroquine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| clioquinol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| hydroxychloroquine sulfate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| mefloquine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| mefloquine hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| quinine | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| quinine hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **ectoparasticides, incl. scabicides, insecticides and repellents** | **3** | **(0.8)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.3)** | **5** | **(0.2)** |
| benzyl benzoate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| permethrin | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| **blood and blood forming organs** | | | | | | | | | | | | |
| **antianemic preparations** | **17** | **(4.8)** | **27** | **(3.8)** | **29** | **(4.1)** | **56** | **(4.0)** | **10** | **(3.2)** | **88** | **(4.0)** |
| ascorbic acid (+) ferrous gluconate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ascorbic acid (+) folic acid (+) iron (unspecified) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cyanocobalamin | 7 | (2.0) | 6 | (0.9) | 9 | (1.3) | 15 | (1.1) | 4 | (1.3) | 27 | (1.2) |
| cyanocobalamin (+) folic acid (+) polysaccharide iron complex | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **blood and blood forming organs** | | | | | | | | | | | | |
| **antianemic preparations** | **17** | **(4.8)** | **27** | **(3.8)** | **29** | **(4.1)** | **56** | **(4.0)** | **10** | **(3.2)** | **88** | **(4.0)** |
| ferric pyrophosphate (+) folic acid (+) riboflavin | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ferrous fumarate | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| ferrous gluconate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| ferrous sulfate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| folic acid | 5 | (1.4) | 14 | (2.0) | 8 | (1.1) | 22 | (1.6) | 4 | (1.3) | 33 | (1.5) |
| iron (unspecified) | 0 | (0.0) | 5 | (0.7) | 6 | (0.8) | 11 | (0.8) | 2 | (0.6) | 13 | (0.6) |
| iron (unspecified) (+) vitamins (unspecified) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| mecobalamin | 3 | (0.8) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| sodium ferrous citrate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **antihemorrhagics** | **5** | **(1.4)** | **5** | **(0.7)** | **7** | **(1.0)** | **12** | **(0.8)** | **0** | **(0.0)** | **18** | **(0.8)** |
| cellulose, oxidized | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| collagen | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| menatetrenone | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| phytonadione | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| tranexamic acid | 4 | (1.1) | 4 | (0.6) | 6 | (0.8) | 10 | (0.7) | 0 | (0.0) | 14 | (0.6) |
| **antithrombotic agents** | **15** | **(4.2)** | **30** | **(4.3)** | **35** | **(4.9)** | **65** | **(4.6)** | **12** | **(3.8)** | **105** | **(4.7)** |
| alteplase | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| apixaban | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 2 | (0.6) | 4 | (0.2) |
| argatroban | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cilostazol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| clopidogrel | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| clopidogrel bisulfate | 1 | (0.3) | 5 | (0.7) | 6 | (0.8) | 11 | (0.8) | 2 | (0.6) | 14 | (0.6) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **blood and blood forming organs** | | | | | | | | | | | | |
| **antithrombotic agents** | **15** | **(4.2)** | **30** | **(4.3)** | **35** | **(4.9)** | **65** | **(4.6)** | **12** | **(3.8)** | **105** | **(4.7)** |
| dabigatran etexilate mesylate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dalteparin sodium | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| enoxaparin sodium | 6 | (1.7) | 12 | (1.7) | 12 | (1.7) | 24 | (1.7) | 2 | (0.6) | 33 | (1.5) |
| fondaparinux sodium | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| heparin | 1 | (0.3) | 6 | (0.9) | 5 | (0.7) | 11 | (0.8) | 0 | (0.0) | 12 | (0.5) |
| heparin low molecular weight | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| heparin sodium | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| heparinoid | 5 | (1.4) | 5 | (0.7) | 5 | (0.7) | 10 | (0.7) | 0 | (0.0) | 25 | (1.1) |
| nadroparin calcium | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| phenprocoumon | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 6 | (0.3) |
| prasugrel hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| rivaroxaban | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| sulodexide | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| warfarin | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 2 | (0.6) | 8 | (0.4) |
| warfarin potassium | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| warfarin sodium | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **blood and blood forming organs** | | | | | | | | | | | | |
| **blood substitutes and perfusion solutions** | **8** | **(2.3)** | **11** | **(1.6)** | **17** | **(2.4)** | **28** | **(2.0)** | **4** | **(1.3)** | **40** | **(1.8)** |
| amino acids (unspecified) (+) carbohydrates (unspecified) (+) electrolytes (unspecified) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| calcium carbonate (+) dextrose (+) potassium chloride (+) sodium chloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| calcium chloride (+) magnesium chloride (+) potassium chloride (+) sodium acetate (+) sodium chloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| calcium gluconate (+) sodium chloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| carbohydrates (unspecified) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| dextrose (+) electrolytes (unspecified) | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **blood and blood forming organs** | | | | | | | | | | | | |
| **blood substitutes and perfusion solutions** | **8** | **(2.3)** | **11** | **(1.6)** | **17** | **(2.4)** | **28** | **(2.0)** | **4** | **(1.3)** | **40** | **(1.8)** |
| dextrose (+) electrolytes (unspecified) (+) lactic acid (+) sodium bicarbonate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dextrose (+) electrolytes (unspecified) (+) sodium acetate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dextrose (+) electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| dextrose (+) magnesium sulfate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dextrose (+) potassium chloride (+) sodium chloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dextrose (+) potassium phosphate, dibasic | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dextrose (+) sodium chloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dextrose (+) sodium phosphate, dibasic | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| electrolytes (unspecified) (+) sodium acetate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **blood and blood forming organs** | | | | | | | | | | | | |
| **blood substitutes and perfusion solutions** | **8** | **(2.3)** | **11** | **(1.6)** | **17** | **(2.4)** | **28** | **(2.0)** | **4** | **(1.3)** | **40** | **(1.8)** |
| electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| fructose (+) glycerin (+) sodium chloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| mannitol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| platelet concentrate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| potassium chloride (+) sodium chloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| potassium phosphate, dibasic (+) potassium phosphate, monobasic (+) sodium phosphate, dibasic (+) sodium phosphate, monobasic | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| sodium bicarbonate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| sodium chloride | 4 | (1.1) | 6 | (0.9) | 10 | (1.4) | 16 | (1.1) | 2 | (0.6) | 22 | (1.0) |
| sodium citrate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **other hematological agents** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.1)** | **1** | **(0.1)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.0)** |
| heme iron polypeptide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **cardiovascular system** | | | | | | | | | | | | |
| **agents acting on the renin-angiotensin system** | **74** | **(20.8)** | **145** | **(20.6)** | **171** | **(24.2)** | **316** | **(22.4)** | **68** | **(21.7)** | **483** | **(21.8)** |
| aliskiren fumarate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| amlodipine besylate (+) benazepril hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| amlodipine besylate (+) candesartan cilexetil | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| amlodipine besylate (+) hydrochlorothiazide (+) olmesartan medoxomil | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| amlodipine besylate (+) hydrochlorothiazide (+) valsartan | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| amlodipine besylate (+) irbesartan | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| amlodipine besylate (+) lisinopril | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| amlodipine besylate (+) olmesartan medoxomil | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| amlodipine besylate (+) perindopril arginine | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 7 | (0.3) |
| amlodipine besylate (+) telmisartan | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **cardiovascular system** | | | | | | | | | | | | |
| **agents acting on the renin-angiotensin system** | **74** | **(20.8)** | **145** | **(20.6)** | **171** | **(24.2)** | **316** | **(22.4)** | **68** | **(21.7)** | **483** | **(21.8)** |
| amlodipine besylate (+) valsartan | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 2 | (0.6) | 5 | (0.2) |
| amlodipine besylate hydrochloride (+) azilsartan | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| azelnidipine (+) olmesartan medoxomil | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| azilsartan | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| azilsartan medoxomil (+) chlorthalidone | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| benazepril hydrochloride | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 2 | (0.6) | 8 | (0.4) |
| benazepril hydrochloride (+) hydrochlorothiazide | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| candesartan | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 8 | (1.1) | 10 | (0.7) | 2 | (0.6) | 14 | (0.6) |
| candesartan cilexetil | 2 | (0.6) | 12 | (1.7) | 4 | (0.6) | 16 | (1.1) | 1 | (0.3) | 21 | (0.9) |
| candesartan cilexetil (+) hydrochlorothiazide | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| captopril | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| cilazapril (+) hydrochlorothiazide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| enalapril | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 8 | (1.1) | 11 | (0.8) | 2 | (0.6) | 16 | (0.7) |
| enalapril maleate | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **cardiovascular system** | | | | | | | | | | | | |
| **agents acting on the renin-angiotensin system** | **74** | **(20.8)** | **145** | **(20.6)** | **171** | **(24.2)** | **316** | **(22.4)** | **68** | **(21.7)** | **483** | **(21.8)** |
| enalapril maleate (+) hydrochlorothiazide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| enalapril maleate (+) lercanidipine hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| eprosartan | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| eprosartan mesylate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| fosinopril sodium | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| fosinopril sodium (+) hydrochlorothiazide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| hydrochlorothiazide (+) irbesartan | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| hydrochlorothiazide (+) lisinopril | 0 | (0.0) | 9 | (1.3) | 8 | (1.1) | 17 | (1.2) | 1 | (0.3) | 20 | (0.9) |
| hydrochlorothiazide (+) losartan potassium | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 8 | (1.1) | 10 | (0.7) | 0 | (0.0) | 11 | (0.5) |
| hydrochlorothiazide (+) olmesartan medoxomil | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| hydrochlorothiazide (+) quinapril hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| hydrochlorothiazide (+) ramipril | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 2 | (0.3) | 6 | (0.4) | 1 | (0.3) | 9 | (0.4) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **cardiovascular system** | | | | | | | | | | | | |
| **agents acting on the renin-angiotensin system** | **74** | **(20.8)** | **145** | **(20.6)** | **171** | **(24.2)** | **316** | **(22.4)** | **68** | **(21.7)** | **483** | **(21.8)** |
| hydrochlorothiazide (+) telmisartan | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| hydrochlorothiazide (+) valsartan | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 5 | (0.7) | 9 | (0.6) | 1 | (0.3) | 12 | (0.5) |
| hydrochlorothiazide (+) zofenopril calcium | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| indapamide (+) perindopril arginine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| indapamide (+) perindopril erbumine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| irbesartan | 8 | (2.3) | 9 | (1.3) | 3 | (0.4) | 12 | (0.8) | 0 | (0.0) | 20 | (0.9) |
| lisinopril | 13 | (3.7) | 29 | (4.1) | 32 | (4.5) | 61 | (4.3) | 16 | (5.1) | 91 | (4.1) |
| losartan | 6 | (1.7) | 9 | (1.3) | 15 | (2.1) | 24 | (1.7) | 4 | (1.3) | 34 | (1.5) |
| losartan potassium | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 5 | (0.7) | 9 | (0.6) | 1 | (0.3) | 11 | (0.5) |
| olmesartan medoxomil | 2 | (0.6) | 5 | (0.7) | 6 | (0.8) | 11 | (0.8) | 5 | (1.6) | 18 | (0.8) |
| perindopril | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 5 | (0.7) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| perindopril arginine | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| perindopril erbumine | 1 | (0.3) | 5 | (0.7) | 5 | (0.7) | 10 | (0.7) | 1 | (0.3) | 13 | (0.6) |
| quinapril hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ramipril | 13 | (3.7) | 18 | (2.6) | 19 | (2.7) | 37 | (2.6) | 14 | (4.5) | 66 | (3.0) |
| telmisartan | 5 | (1.4) | 10 | (1.4) | 15 | (2.1) | 25 | (1.8) | 5 | (1.6) | 38 | (1.7) |
| trandolapril | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **cardiovascular system** | | | | | | | | | | | | |
| **agents acting on the renin-angiotensin system** | **74** | **(20.8)** | **145** | **(20.6)** | **171** | **(24.2)** | **316** | **(22.4)** | **68** | **(21.7)** | **483** | **(21.8)** |
| trandolapril (+) verapamil hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| valsartan | 8 | (2.3) | 11 | (1.6) | 11 | (1.6) | 22 | (1.6) | 3 | (1.0) | 38 | (1.7) |
| zofenopril calcium | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **antihypertensives** | **5** | **(1.4)** | **14** | **(2.0)** | **9** | **(1.3)** | **23** | **(1.6)** | **8** | **(2.6)** | **37** | **(1.7)** |
| clonidine | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 7 | (0.3) |
| clonidine hydrochloride | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| doxazosin | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 9 | (0.4) |
| doxazosin mesylate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| hydralazine | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| methyldopa | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| moxonidine | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 3 | (1.0) | 7 | (0.3) |
| naftopidil | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| prazosin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| terazosin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| **beta blocking agents** | **28** | **(7.9)** | **52** | **(7.4)** | **66** | **(9.3)** | **118** | **(8.4)** | **32** | **(10.2)** | **186** | **(8.4)** |
| acebutolol | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| atenolol | 3 | (0.8) | 5 | (0.7) | 14 | (2.0) | 19 | (1.3) | 4 | (1.3) | 26 | (1.2) |
| atenolol (+) chlorthalidone | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| betaxolol hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| bisoprolol | 2 | (0.6) | 6 | (0.9) | 6 | (0.8) | 12 | (0.8) | 6 | (1.9) | 20 | (0.9) |
| bisoprolol fumarate | 3 | (0.8) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 5 | (1.6) | 18 | (0.8) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **cardiovascular system** | | | | | | | | | | | | |
| **beta blocking agents** | **28** | **(7.9)** | **52** | **(7.4)** | **66** | **(9.3)** | **118** | **(8.4)** | **32** | **(10.2)** | **186** | **(8.4)** |
| bisoprolol fumarate (+) hydrochlorothiazide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| carvedilol | 3 | (0.8) | 2 | (0.3) | 9 | (1.3) | 11 | (0.8) | 4 | (1.3) | 18 | (0.8) |
| celiprolol hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| felodipine (+) metoprolol succinate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| metoprolol | 9 | (2.5) | 14 | (2.0) | 19 | (2.7) | 33 | (2.3) | 5 | (1.6) | 48 | (2.2) |
| metoprolol succinate | 4 | (1.1) | 5 | (0.7) | 3 | (0.4) | 8 | (0.6) | 1 | (0.3) | 14 | (0.6) |
| metoprolol tartrate | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 1 | (0.1) | 5 | (0.4) | 3 | (1.0) | 9 | (0.4) |
| nadolol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| nebivolol | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| nebivolol hydrochloride | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 5 | (0.7) | 9 | (0.6) | 2 | (0.6) | 12 | (0.5) |
| propranolol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| propranolol hydrochloride | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 2 | (0.6) | 7 | (0.3) |
| sotalol | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| timolol | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| timolol maleate | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| **calcium channel blockers** | **29** | **(8.2)** | **53** | **(7.5)** | **54** | **(7.6)** | **107** | **(7.6)** | **25** | **(8.0)** | **170** | **(7.7)** |
| amlodipine | 11 | (3.1) | 24 | (3.4) | 30 | (4.2) | 54 | (3.8) | 8 | (2.6) | 74 | (3.3) |
| amlodipine besylate | 8 | (2.3) | 16 | (2.3) | 14 | (2.0) | 30 | (2.1) | 5 | (1.6) | 45 | (2.0) |
| azelnidipine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| barnidipine hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| benidipine hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| bepridil hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **cardiovascular system** | | | | | | | | | | | | |
| **calcium channel blockers** | **29** | **(8.2)** | **53** | **(7.5)** | **54** | **(7.6)** | **107** | **(7.6)** | **25** | **(8.0)** | **170** | **(7.7)** |
| cilnidipine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| diltiazem | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 8 | (0.4) |
| diltiazem hydrochloride | 3 | (0.8) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| felodipine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| lacidipine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| lercanidipine | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 4 | (1.3) | 7 | (0.3) |
| lercanidipine hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.6) | 7 | (0.3) |
| nifedipine | 4 | (1.1) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 2 | (0.6) | 12 | (0.5) |
| nitrendipine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| verapamil | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 2 | (0.6) | 4 | (0.2) |
| verapamil hydrochloride | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 2 | (0.6) | 6 | (0.3) |
| **cardiac therapy** | **9** | **(2.5)** | **18** | **(2.6)** | **12** | **(1.7)** | **30** | **(2.1)** | **12** | **(3.8)** | **52** | **(2.3)** |
| adenosine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| adenosine triphosphate disodium | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| amiodarone | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| amiodarone hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| aprindine hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cifenline succinate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dextrose (+) dopamine hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| digitoxin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| digoxin | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **cardiovascular system** | | | | | | | | | | | | |
| **cardiac therapy** | **9** | **(2.5)** | **18** | **(2.6)** | **12** | **(1.7)** | **30** | **(2.1)** | **12** | **(3.8)** | **52** | **(2.3)** |
| dronedarone hydrochloride | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| isosorbide mononitrate | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| ivabradine hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| molsidomine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| nicorandil | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| nitroglycerin | 3 | (0.8) | 4 | (0.6) | 6 | (0.8) | 10 | (0.7) | 6 | (1.9) | 19 | (0.9) |
| norepinephrine | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| norepinephrine bitartrate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| pilsicainide hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| trimetazidine hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ubidecarenone | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 4 | (0.6) | 8 | (0.6) | 1 | (0.3) | 12 | (0.5) |
| ubiquinol | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **diuretics** | **31** | **(8.7)** | **51** | **(7.2)** | **53** | **(7.5)** | **104** | **(7.4)** | **19** | **(6.1)** | **160** | **(7.2)** |
| amiloride hydrochloride (+) bendroflumethiazide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| amlodipine besylate (+) indapamide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| bendroflumethiazide | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| bendroflumethiazide (+) potassium chloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| bumetanide | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| chlorthalidone | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| furosemide | 7 | (2.0) | 11 | (1.6) | 5 | (0.7) | 16 | (1.1) | 5 | (1.6) | 30 | (1.4) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **cardiovascular system** | | | | | | | | | | | | |
| **diuretics** | **31** | **(8.7)** | **51** | **(7.2)** | **53** | **(7.5)** | **104** | **(7.4)** | **19** | **(6.1)** | **160** | **(7.2)** |
| hydrochlorothiazide | 12 | (3.4) | 25 | (3.5) | 26 | (3.7) | 51 | (3.6) | 9 | (2.9) | 74 | (3.3) |
| hydrochlorothiazide (+) spironolactone | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| hydrochlorothiazide (+) triamterene | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| indapamide | 5 | (1.4) | 5 | (0.7) | 7 | (1.0) | 12 | (0.8) | 2 | (0.6) | 19 | (0.9) |
| metolazone | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| spironolactone | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 5 | (0.7) | 9 | (0.6) | 2 | (0.6) | 14 | (0.6) |
| torsemide | 3 | (0.8) | 6 | (0.9) | 1 | (0.1) | 7 | (0.5) | 3 | (1.0) | 13 | (0.6) |
| trichlormethiazide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| xipamide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **lipid modifying agents** | **64** | **(18.0)** | **123** | **(17.4)** | **107** | **(15.1)** | **230** | **(16.3)** | **45** | **(14.4)** | **356** | **(16.1)** |
| amlodipine besylate (+) atorvastatin calcium | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| atorvastatin | 11 | (3.1) | 13 | (1.8) | 17 | (2.4) | 30 | (2.1) | 5 | (1.6) | 46 | (2.1) |
| atorvastatin calcium | 6 | (1.7) | 12 | (1.7) | 12 | (1.7) | 24 | (1.7) | 8 | (2.6) | 40 | (1.8) |
| bezafibrate | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 2 | (0.3) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| borage oil (+) flaxseed (+) omega-3 marine triglycerides | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| borage oil (+) omega-3 marine triglycerides (+) vitamin E | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cholestyramine resin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **cardiovascular system** | | | | | | | | | | | | |
| **lipid modifying agents** | **64** | **(18.0)** | **123** | **(17.4)** | **107** | **(15.1)** | **230** | **(16.3)** | **45** | **(14.4)** | **356** | **(16.1)** |
| choline fenofibrate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| ciprofibrate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cyanocobalamin (+) folic acid (+) phytosterols (+) policosanol (+) pyridoxine hydrochloride (+) vitamin E | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| docosahexaenoic acid | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ezetimibe | 3 | (0.8) | 1 | (0.1) | 4 | (0.6) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 8 | (0.4) |
| ezetimibe (+) simvastatin | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| fenofibrate | 4 | (1.1) | 11 | (1.6) | 6 | (0.8) | 17 | (1.2) | 6 | (1.9) | 31 | (1.4) |
| fluvastatin sodium | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| gemfibrozil | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| guggul (+) mycopolysaccharides (+) niacinamide (+) policosanol (+) red yeast (+) sitosterols (+) soy isoflavones | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| icosapent ethyl | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| krill oil | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 7 | (0.3) |
| lovastatin | 1 | (0.3) | 5 | (0.7) | 1 | (0.1) | 6 | (0.4) | 1 | (0.3) | 8 | (0.4) |
| niacin | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **cardiovascular system** | | | | | | | | | | | | |
| **lipid modifying agents** | **64** | **(18.0)** | **123** | **(17.4)** | **107** | **(15.1)** | **230** | **(16.3)** | **45** | **(14.4)** | **356** | **(16.1)** |
| niacin (+) simvastatin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| omega-3 acid ethyl esters | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| omega-3 marine triglycerides | 14 | (3.9) | 20 | (2.8) | 21 | (3.0) | 41 | (2.9) | 7 | (2.2) | 64 | (2.9) |
| omega-3 marine triglycerides (+) vitamin E | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| pitavastatin calcium | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| pravastatin | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 8 | (1.1) | 12 | (0.8) | 3 | (1.0) | 17 | (0.8) |
| pravastatin sodium | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 2 | (0.3) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| rosuvastatin | 4 | (1.1) | 6 | (0.9) | 1 | (0.1) | 7 | (0.5) | 3 | (1.0) | 15 | (0.7) |
| rosuvastatin calcium | 12 | (3.4) | 23 | (3.3) | 15 | (2.1) | 38 | (2.7) | 8 | (2.6) | 59 | (2.7) |
| simvastatin | 14 | (3.9) | 30 | (4.3) | 25 | (3.5) | 55 | (3.9) | 13 | (4.2) | 88 | (4.0) |
| vitamin E nicotinate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **peripheral vasodilators** | **1** | **(0.3)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(0.4)** | **3** | **(0.2)** | **0** | **(0.0)** | **4** | **(0.2)** |
| limaprost | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| pentoxifylline | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| **vasoprotectives** | **3** | **(0.8)** | **3** | **(0.4)** | **4** | **(0.6)** | **7** | **(0.5)** | **3** | **(1.0)** | **14** | **(0.6)** |
| ascorbic acid (+) butchers broom (+) hesperidin methyl chalcone | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **cardiovascular system** | | | | | | | | | | | | |
| **vasoprotectives** | **3** | **(0.8)** | **3** | **(0.4)** | **4** | **(0.6)** | **7** | **(0.5)** | **3** | **(1.0)** | **14** | **(0.6)** |
| benzocaine (+) cetrimide (+) dibucaine hydrochloride (+) diphenhydramine hydrochloride (+) red root lithospermum | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| calcium dobesilate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| diosmin | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| diosmin (+) hesperidin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| escin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| hesperidin | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| mineral oil (+) petrolatum (+) phenylephrine hydrochloride (+) shark liver oil | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| pentosan polysulfate sodium | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| polidocanol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| quercetin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **anti-acne preparations** | **1** | **(0.3)** | **4** | **(0.6)** | **7** | **(1.0)** | **11** | **(0.8)** | **0** | **(0.0)** | **12** | **(0.5)** |
| adapalene | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **anti-acne preparations** | **1** | **(0.3)** | **4** | **(0.6)** | **7** | **(1.0)** | **11** | **(0.8)** | **0** | **(0.0)** | **12** | **(0.5)** |
| adapalene (+) benzoyl peroxide | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| aluminum chloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| aluminum chlorohydrate (+) methylprednisolone acetate (+) neomycin sulfate (+) sulfur | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| azelaic acid | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| benzoyl peroxide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| benzoyl peroxide (+) clindamycin phosphate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| isotretinoin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| sulfacetamide sodium (+) sulfur | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| tretinoin | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **antibiotics and chemotherapeutics for dermatological use** | **6** | **(1.7)** | **15** | **(2.1)** | **10** | **(1.4)** | **25** | **(1.8)** | **5** | **(1.6)** | **43** | **(1.9)** |
| bacitracin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| bacitracin (+) neomycin sulfate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| bacitracin zinc (+) neomycin sulfate (+) polymyxin B sulfate | 3 | (0.8) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **antibiotics and chemotherapeutics for dermatological use** | **6** | **(1.7)** | **15** | **(2.1)** | **10** | **(1.4)** | **25** | **(1.8)** | **5** | **(1.6)** | **43** | **(1.9)** |
| bacitracin zinc (+) polymyxin B sulfate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| clindamycin phosphate (+) epinephrine (+) lidocaine hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cyclosporine (+) urea | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| imiquimod | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| lysozyme chloride | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 2 | (0.3) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 11 | (0.5) |
| mupirocin | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 3 | (1.0) | 11 | (0.5) |
| nadifloxacin | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| podofilox | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| sulfadiazine, silver | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| tyrothricin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| **antifungals for dermatological use** | **20** | **(5.6)** | **37** | **(5.2)** | **40** | **(5.6)** | **77** | **(5.4)** | **3** | **(1.0)** | **112** | **(5.1)** |
| amorolfine hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| betamethasone dipropionate (+) clotrimazole | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| bifonazole | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| ciclopirox | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ciclopirox olamine | 3 | (0.8) | 5 | (0.7) | 2 | (0.3) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 12 | (0.5) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **antifungals for dermatological use** | **20** | **(5.6)** | **37** | **(5.2)** | **40** | **(5.6)** | **77** | **(5.4)** | **3** | **(1.0)** | **112** | **(5.1)** |
| ciclopirox olamine (+) keluamid (+) pyrithione zinc | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| clotrimazole | 3 | (0.8) | 8 | (1.1) | 7 | (1.0) | 15 | (1.1) | 0 | (0.0) | 21 | (0.9) |
| clotrimazole (+) hydrocortisone | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| clotrimazole (+) triamcinolone acetonide (+) zinc oxide | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| econazole | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| econazole nitrate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| econazole nitrate (+) triamcinolone acetonide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| isoconazole | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ketoconazole | 2 | (0.6) | 10 | (1.4) | 6 | (0.8) | 16 | (1.1) | 0 | (0.0) | 23 | (1.0) |
| lactic acid (+) salicylic acid (+) urea | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| lanoconazole | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| liranaftate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| luliconazole | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (1.0) | 10 | (0.7) | 0 | (0.0) | 12 | (0.5) |
| miconazole | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| miconazole nitrate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| nystatin | 4 | (1.1) | 4 | (0.6) | 6 | (0.8) | 10 | (0.7) | 0 | (0.0) | 16 | (0.7) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **antifungals for dermatological use** | **20** | **(5.6)** | **37** | **(5.2)** | **40** | **(5.6)** | **77** | **(5.4)** | **3** | **(1.0)** | **112** | **(5.1)** |
| terbinafine | 2 | (0.6) | 7 | (1.0) | 3 | (0.4) | 10 | (0.7) | 1 | (0.3) | 13 | (0.6) |
| terbinafine hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| tolnaftate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **antipruritics, incl. antihistamines, anesthetics, etc.** | **1** | **(0.3)** | **6** | **(0.9)** | **7** | **(1.0)** | **13** | **(0.9)** | **1** | **(0.3)** | **16** | **(0.7)** |
| 3-methyl-4-isopropylphenol (+) camphor (+) diphenhydramine hydrochloride (+) enoxolone (+) menthol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| aloe vera (+) lidocaine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| benzocaine | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| calamine (+) diphenhydramine hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| calamine (+) pramoxine hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| calamine (+) zinc oxide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| chlorhexidine gluconate (+) lidocaine hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **antipruritics, incl. antihistamines, anesthetics, etc.** | **1** | **(0.3)** | **6** | **(0.9)** | **7** | **(1.0)** | **13** | **(0.9)** | **1** | **(0.3)** | **16** | **(0.7)** |
| crotamiton | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| diphenhydramine hydrochloride (+) enoxolone (+) zinc oxide | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| diphenhydramine hydrochloride (+) menthol | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| levomenthol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **antipsoriatics** | **6** | **(1.7)** | **23** | **(3.3)** | **20** | **(2.8)** | **43** | **(3.0)** | **9** | **(2.9)** | **69** | **(3.1)** |
| acitretin | 2 | (0.6) | 6 | (0.9) | 7 | (1.0) | 13 | (0.9) | 1 | (0.3) | 18 | (0.8) |
| anthralin | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 5 | (0.2) |
| calcipotriene | 1 | (0.3) | 10 | (1.4) | 4 | (0.6) | 14 | (1.0) | 7 | (2.2) | 24 | (1.1) |
| calcium monoethyl fumarate (+) dimethyl fumarate (+) magnesium monoethyl fumarate (+) zinc monoethyl fumarate | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 7 | (1.0) | 9 | (0.6) | 1 | (0.3) | 16 | (0.7) |
| coal tar | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| etretinate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| fumaric acid | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **antipsoriatics** | **6** | **(1.7)** | **23** | **(3.3)** | **20** | **(2.8)** | **43** | **(3.0)** | **9** | **(2.9)** | **69** | **(3.1)** |
| methoxsalen | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| propylene glycol (+) salicylic acid | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| salicylic acid (+) zinc oxide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| tacalcitol | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| **antiseptics and disinfectants** | **15** | **(4.2)** | **22** | **(3.1)** | **12** | **(1.7)** | **34** | **(2.4)** | **5** | **(1.6)** | **59** | **(2.7)** |
| aluminum acetate solution | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| azulene | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| chlorhexidine acetate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| chlorhexidine gluconate | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| chlorquinaldol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dequalinium chloride | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| guaiazulene | 3 | (0.8) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| ichthammol | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| iodine | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| menthol (+) zinc oxide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| octenidine hydrochloride (+) phenoxyethanol | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 2 | (0.6) | 4 | (0.2) |
| paraformaldehyde | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| phenol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| polihexanide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **antiseptics and disinfectants** | **15** | **(4.2)** | **22** | **(3.1)** | **12** | **(1.7)** | **34** | **(2.4)** | **5** | **(1.6)** | **59** | **(2.7)** |
| polihexanide (+) undecylenamidopropyl betaine | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| povidone-iodine | 4 | (1.1) | 6 | (0.9) | 4 | (0.6) | 10 | (0.7) | 1 | (0.3) | 15 | (0.7) |
| triclosan | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| witch hazel (+) zinc oxide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| zinc oxide | 5 | (1.4) | 6 | (0.9) | 2 | (0.3) | 8 | (0.6) | 0 | (0.0) | 16 | (0.7) |
| **corticosteroids, dermatological preparations** | **23** | **(6.5)** | **61** | **(8.7)** | **40** | **(5.6)** | **101** | **(7.1)** | **23** | **(7.3)** | **172** | **(7.8)** |
| 3-methyl-4-isopropylphenol (+) allantoin (+) chlorpheniramine maleate (+) cortisone acetate (+) dibucaine hydrochloride (+) enox | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| betamethasone dipropionate | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| betamethasone dipropionate (+) calcipotriene | 1 | (0.3) | 14 | (2.0) | 12 | (1.7) | 26 | (1.8) | 4 | (1.3) | 39 | (1.8) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **corticosteroids, dermatological preparations** | **23** | **(6.5)** | **61** | **(8.7)** | **40** | **(5.6)** | **101** | **(7.1)** | **23** | **(7.3)** | **172** | **(7.8)** |
| betamethasone dipropionate (+) salicylic acid | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| betamethasone sodium phosphate (+) neomycin sulfate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| betamethasone valerate | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 2 | (0.3) | 6 | (0.4) | 3 | (1.0) | 10 | (0.5) |
| betamethasone valerate (+) gentamicin sulfate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| clioquinol (+) flumethasone pivalate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| clobetasol propionate | 5 | (1.4) | 12 | (1.7) | 12 | (1.7) | 24 | (1.7) | 1 | (0.3) | 41 | (1.9) |
| clobetasone butyrate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| clocortolone pivalate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| crotamiton (+) hydrocortisone | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| desonide | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| desoximetasone | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| dexpanthenol (+) hydrocortisone | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| diflorasone diacetate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| diflucortolone valerate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **corticosteroids, dermatological preparations** | **23** | **(6.5)** | **61** | **(8.7)** | **40** | **(5.6)** | **101** | **(7.1)** | **23** | **(7.3)** | **172** | **(7.8)** |
| diflucortolone valerate (+) salicylic acid | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| difluprednate | 0 | (0.0) | 6 | (0.9) | 0 | (0.0) | 6 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| flumethasone pivalate (+) salicylic acid | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| fluocinolone acetonide | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 10 | (0.5) |
| fluocinonide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 3 | (1.0) | 4 | (0.2) |
| fluorometholone | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 0 | (0.0) | 8 | (0.4) |
| fluprednidene acetate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| fluprednidene acetate (+) miconazole nitrate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| halcinonide | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| hydrocortisone acetate | 2 | (0.6) | 7 | (1.0) | 1 | (0.1) | 8 | (0.6) | 3 | (1.0) | 14 | (0.6) |
| hydrocortisone butyrate | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| hydrocortisone valerate | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| methylprednisolone aceponate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.6) | 3 | (0.1) |
| mometasone furoate | 3 | (0.8) | 12 | (1.7) | 11 | (1.6) | 23 | (1.6) | 4 | (1.3) | 34 | (1.5) |
| prednicarbate | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 3 | (1.0) | 6 | (0.3) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **emollients and protectives** | **33** | **(9.3)** | **52** | **(7.4)** | **45** | **(6.4)** | **97** | **(6.9)** | **10** | **(3.2)** | **154** | **(7.0)** |
| Aquaphilus dolomiae extract (+) arginine (+) evening primrose oil (+) glycerin (+) glycine (+) medium-chain triglycerides (+) mi | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| allantoin (+) arginine (+) glycerin (+) hydroxypalmitoyl sphinganine (+) medium-chain triglycerides (+) niacinamide (+) pantheno | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| allantoin (+) glycerin (+) hydrolyzed wheat protein (+) shea butter | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| almond oil (+) cetyl alcohol (+) dimethicone (+) glycerin (+) petrolatum (+) propylene glycol (+) vitamin E | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| aloe vera | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **emollients and protectives** | **33** | **(9.3)** | **52** | **(7.4)** | **45** | **(6.4)** | **97** | **(6.9)** | **10** | **(3.2)** | **154** | **(7.0)** |
| aloe vera (+) avocado oil (+) bisabolol (+) black currant seed oil (+) borage oil (+) calendula (+) cocoa butter (+) dimethicone | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| aloe vera (+) corn oil (+) ergocalciferol (+) glycerin (+) lanolin (+) mineral oil (+) propylene glycol (+) sorbitol (+) vitamin | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ceramide (+) cholesterol (+) dimethicone (+) glycerin (+) hyaluronic acid (+) phytosphingosine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ceramide (+) coconut oil (+) glycerin (+) medium-chain triglycerides (+) phospholipids (+) shea butter | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **emollients and protectives** | **33** | **(9.3)** | **52** | **(7.4)** | **45** | **(6.4)** | **97** | **(6.9)** | **10** | **(3.2)** | **154** | **(7.0)** |
| cetomacrogol 1000 (+) cetostearyl alcohol (+) mineral oil (+) petrolatum, white (+) propylene glycol | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| cetyl alcohol (+) dimethicone (+) glycerin (+) macadamia oil (+) panthenol (+) vitamin E | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| coconut oil | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dimethicone (+) dodecamethylcyclohexasiloxane (+) glycerin (+) glycine (+) mineral oil (+) propylene glycol (+) shea butter (+) | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dimethicone (+) glycerin (+) mineral oil (+) niacinamide (+) rapeseed oil (+) shea butter | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| dimethicone (+) glycerin (+) petrolatum | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **emollients and protectives** | **33** | **(9.3)** | **52** | **(7.4)** | **45** | **(6.4)** | **97** | **(6.9)** | **10** | **(3.2)** | **154** | **(7.0)** |
| dimethicone (+) isopropyl myristate (+) mineral oil (+) petrolatum (+) polyethylene glycol | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dimethicone (+) lactic acid (+) medium-chain triglycerides (+) mineral oil (+) myristyl lactate (+) sodium lactate (+) urea | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| dodecamethylcyclohexa siloxane (+) glycerin (+) medium-chain triglycerides (+) propylene glycol (+) sodium lactate (+) urea | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| glycerin (+) mineral oil (+) petrolatum, white | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| isopropyl myristate (+) mineral oil | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| lanolin (+) paraffin (+) petrolatum | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **emollients and protectives** | **33** | **(9.3)** | **52** | **(7.4)** | **45** | **(6.4)** | **97** | **(6.9)** | **10** | **(3.2)** | **154** | **(7.0)** |
| lanolin alcohols (+) mineral oil (+) petrolatum | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| mineral oil (+) petrolatum | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 2 | (0.6) | 4 | (0.2) |
| mineral oil (+) petrolatum, white (+) salicylic acid | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| padimate O (+) petrolatum, white | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| petrolatum | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| petrolatum, white | 23 | (6.5) | 38 | (5.4) | 35 | (4.9) | 73 | (5.2) | 1 | (0.3) | 107 | (4.8) |
| petrolatum, white (+) propylene glycol (+) stearyl alcohol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| polidocanol (+) urea | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| urea | 2 | (0.6) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 3 | (1.0) | 13 | (0.6) |
| **other dermatological preparations** | **5** | **(1.4)** | **8** | **(1.1)** | **11** | **(1.6)** | **19** | **(1.3)** | **4** | **(1.3)** | **30** | **(1.4)** |
| Dead Sea salt (+) keratin hydrolysate (+) lauryl glucoside (+) menthol (+) panthenol (+) piroctone olamine (+) sodium myreth sul | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **other dermatological preparations** | **5** | **(1.4)** | **8** | **(1.1)** | **11** | **(1.6)** | **19** | **(1.3)** | **4** | **(1.3)** | **30** | **(1.4)** |
| aluminum acetotartrate (+) cholesterol (+) mineral oil | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| ammonium lactate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| benzocaine (+) camphor (+) eucalyptus oil (+) lanolin (+) menthol (+) petrolatum (+) thymol | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| chlorophyll | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| coco-glucoside (+) decyl polyglucose (+) lactic acid (+) panthenol (+) polidocanol (+) sodium lactate (+) sodium myreth sulfate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dermatologic (unspecified) | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| ictasol (+) salicylic acid (+) sulfur | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| minoxidil | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| salicylic acid | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 4 | (0.6) | 7 | (0.5) | 0 | (0.0) | 9 | (0.4) |
| salicylic acid (+) sulfur | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| selenium sulfide (+) sodium laureth sulfate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **dermatologicals** | | | | | | | | | | | | |
| **other dermatological preparations** | **5** | **(1.4)** | **8** | **(1.1)** | **11** | **(1.6)** | **19** | **(1.3)** | **4** | **(1.3)** | **30** | **(1.4)** |
| sodium phenolsulfonic acid phenol formaldehyde urea condensate | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| **preparations for the treatment of wounds and ulcers** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.3)** | **1** | **(0.0)** |
| bromelains | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| **genitourinary system and sex hormones** | | | | | | | | | | | | |
| **gynecological antiinfectives and antiseptics** | **1** | **(0.3)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.0)** |
| estrogens (unspecified) (+) metronidazole (+) nystatin (+) vitamin A | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| nifuratel (+) nystatin | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **other gynecologicals** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.0)** |
| ethinyl estradiol (+) etonogestrel | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **genitourinary system and sex hormones** | | | | | | | | | | | | |
| **sex hormones and modulators of the genital system** | **14** | **(3.9)** | **31** | **(4.4)** | **36** | **(5.1)** | **67** | **(4.7)** | **18** | **(5.8)** | **107** | **(4.8)** |
| bazedoxifene acetate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| chlormadinone acetate (+) ethinyl estradiol | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 3 | (0.1) |
| cyproterone acetate (+) ethinyl estradiol | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| desogestrel (+) ethinyl estradiol | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| dienogest (+) estradiol valerate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| dienogest (+) ethinyl estradiol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| drospirenone (+) estradiol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| drospirenone (+) ethinyl estradiol | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 4 | (0.6) | 8 | (0.6) | 1 | (0.3) | 10 | (0.5) |
| drospirenone (+) ethinyl estradiol betadex clathrate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.6) | 3 | (0.1) |
| dydrogesterone (+) estradiol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 2 | (0.1) |
| estradiol | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 7 | (0.3) |
| estradiol (+) nomegestrol acetate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **genitourinary system and sex hormones** | | | | | | | | | | | | |
| **sex hormones and modulators of the genital system** | **14** | **(3.9)** | **31** | **(4.4)** | **36** | **(5.1)** | **67** | **(4.7)** | **18** | **(5.8)** | **107** | **(4.8)** |
| estradiol (+) norethindrone | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| estradiol (+) norethindrone acetate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| estradiol valerate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| estradiol valerate (+) medroxyprogesterone acetate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| estradiol valerate (+) norethindrone acetate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| estriol | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| estrogens, conjugated | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| estrogens, conjugated (+) medroxyprogesterone acetate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| ethinyl estradiol | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| ethinyl estradiol (+) ferrous fumarate (+) norethindrone acetate | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| ethinyl estradiol (+) gestodene | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ethinyl estradiol (+) levonorgestrel | 3 | (0.8) | 8 | (1.1) | 7 | (1.0) | 15 | (1.1) | 0 | (0.0) | 18 | (0.8) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **genitourinary system and sex hormones** | | | | | | | | | | | | |
| **sex hormones and modulators of the genital system** | **14** | **(3.9)** | **31** | **(4.4)** | **36** | **(5.1)** | **67** | **(4.7)** | **18** | **(5.8)** | **107** | **(4.8)** |
| ethinyl estradiol (+) norelgestromin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| ethinyl estradiol (+) norethindrone | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ethinyl estradiol (+) norethindrone acetate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ethinyl estradiol (+) norgestimate | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| etonogestrel implant | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| gonadotropin, chorionic | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| levonorgestrel | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 2 | (0.6) | 7 | (0.3) |
| medroxyprogesterone acetate | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 4 | (0.6) | 8 | (0.6) | 0 | (0.0) | 8 | (0.4) |
| mestranol (+) norethindrone | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| norethindrone | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| progesterone | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| testosterone | 3 | (0.8) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 8 | (0.4) |
| testosterone cypionate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| ulipristal acetate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| **urologicals** | **8** | **(2.3)** | **23** | **(3.3)** | **23** | **(3.2)** | **46** | **(3.3)** | **6** | **(1.9)** | **64** | **(2.9)** |
| alfuzosin hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **genitourinary system and sex hormones** | | | | | | | | | | | | |
| **urologicals** | **8** | **(2.3)** | **23** | **(3.3)** | **23** | **(3.2)** | **46** | **(3.3)** | **6** | **(1.9)** | **64** | **(2.9)** |
| citric acid (+) sodium bicarbonate (+) sodium citrate (+) tartaric acid | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dapoxetine hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dutasteride | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| fesoterodine fumarate | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| finasteride | 0 | (0.0) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 1 | (0.3) | 9 | (0.4) |
| flavoxate hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| imidafenacin | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| oxybutynin | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| oxybutynin chloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| phenazopyridine hydrochloride | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| propiverine hydrochloride | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| sildenafil citrate | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 2 | (0.3) | 5 | (0.4) | 0 | (0.0) | 7 | (0.3) |
| silodosin | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| solifenacin succinate | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 2 | (0.1) |
| tadalafil | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| tamsulosin hydrochloride | 3 | (0.8) | 10 | (1.4) | 10 | (1.4) | 20 | (1.4) | 4 | (1.3) | 28 | (1.3) |
| trospium chloride | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| **musculoskeletal system** | | | | | | | | | | | | |
| **antigout preparations** | **13** | **(3.7)** | **23** | **(3.3)** | **18** | **(2.5)** | **41** | **(2.9)** | **5** | **(1.6)** | **66** | **(3.0)** |
| allopurinol | 7 | (2.0) | 19 | (2.7) | 13 | (1.8) | 32 | (2.3) | 5 | (1.6) | 50 | (2.3) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **musculoskeletal system** | | | | | | | | | | | | |
| **antigout preparations** | **13** | **(3.7)** | **23** | **(3.3)** | **18** | **(2.5)** | **41** | **(2.9)** | **5** | **(1.6)** | **66** | **(3.0)** |
| benzbromarone | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| colchicine | 4 | (1.1) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 9 | (0.4) |
| colchicine (+) opium, powdered (+) tiemonium methylsulfate | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| febuxostat | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| probenecid | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| **antiinflammatory and antirheumatic products** | **131** | **(36.9)** | **229** | **(32.5)** | **248** | **(35.0)** | **477** | **(33.8)** | **79** | **(25.2)** | **731** | **(33.0)** |
| aceclofenac | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| apronalide (+) caffeine (+) ibuprofen (+) magnesium oxide | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ascorbic acid (+) caffeine (+) chlorpheniramine maleate (+) dihydrocodeine phosphate (+) ibuprofen (+) methylephedrine hydrochlo | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| benzydamine hydrochloride | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 5 | (0.7) | 5 | (0.4) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **musculoskeletal system** | | | | | | | | | | | | |
| **antiinflammatory and antirheumatic products** | **131** | **(36.9)** | **229** | **(32.5)** | **248** | **(35.0)** | **477** | **(33.8)** | **79** | **(25.2)** | **731** | **(33.0)** |
| bromhexine hydrochloride (+) caffeine (+) clemastine fumarate (+) dihydrocodeine phosphate (+) ibuprofen (+) licorice (+) lysozy | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| bromhexine hydrochloride (+) clemastine fumarate (+) dihydrocodeine phosphate (+) ibuprofen (+) methylephedrine hydrochloride (+ | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| caffeine (+) chlorpheniramine maleate (+) dihydrocodeine phosphate (+) hesperidin (+) ibuprofen (+) methylephedrine hydrochlorid | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **musculoskeletal system** | | | | | | | | | | | | |
| **antiinflammatory and antirheumatic products** | **131** | **(36.9)** | **229** | **(32.5)** | **248** | **(35.0)** | **477** | **(33.8)** | **79** | **(25.2)** | **731** | **(33.0)** |
| caffeine (+) chlorpheniramine maleate (+) dihydrocodeine phosphate (+) ibuprofen (+) phenylpropanolamine hydrochloride | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| celecoxib | 8 | (2.3) | 13 | (1.8) | 12 | (1.7) | 25 | (1.8) | 2 | (0.6) | 37 | (1.7) |
| cyanocobalamin (+) dexamethasone (+) kebuzone (+) lidocaine (+) salamidacetic acid | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| dexibuprofen | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 5 | (0.2) |
| dexketoprofen tromethamine | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| diclofenac | 8 | (2.3) | 13 | (1.8) | 16 | (2.3) | 29 | (2.1) | 6 | (1.9) | 52 | (2.3) |
| diclofenac diethylamine | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 2 | (0.3) | 6 | (0.4) | 2 | (0.6) | 9 | (0.4) |
| diclofenac epolamine | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| diclofenac potassium | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| diclofenac resinate | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 1 | (0.1) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 5 | (0.2) |
| diclofenac sodium | 6 | (1.7) | 10 | (1.4) | 22 | (3.1) | 32 | (2.3) | 7 | (2.2) | 50 | (2.3) |

Subjects With Specific Concomitant Medications (Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Phase 2 and 3 Trials Base Period
All Subjects as Treated

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **musculoskeletal system** | | | | | | | | | | | | |
| **antiinflammatory and antirheumatic products** | **131** | **(36.9)** | **229** | **(32.5)** | **248** | **(35.0)** | **477** | **(33.8)** | **79** | **(25.2)** | **731** | **(33.0)** |
| diclofenac sodium (+) lidocaine | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| diclofenac sodium (+) misoprostol | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 2 | (0.6) | 8 | (0.4) |
| diclofenac sodium (+) vitamin B (unspecified) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 1 | (0.0) |
| diphenhydramine citrate (+) ibuprofen | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.1) |
| esomeprazole magnesium (+) naproxen | 2 | (0.6) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 2 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| etodolac | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) | 3 | (0.1) |
| etoricoxib | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 3 | (0.4) | 4 | (0.3) | 1 | (0.3) | 6 | (0.3) |
| flurbiprofen | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| flurbiprofen axetil | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| hydrocodone bitartrate (+) ibuprofen | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| ibuprofen | 73 | (20.6) | 117 | (16.6) | 111 | (15.7) | 228 | (16.1) | 51 | (16.3) | 374 | (16.9) |
| ibuprofen (+) pseudoephedrine hydrochloride | 4 | (1.1) | 12 | (1.7) | 5 | (0.7) | 17 | (1.2) | 1 | (0.3) | 24 | (1.1) |
| ibuprofen arginine | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 2 | (0.3) | 3 | (0.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.1) |
| ibuprofen lysine | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 2 | (0.3) | 2 | (0.1) | 1 | (0.3) | 4 | (0.2) |
| indomethacin | 2 | (0.6) | 5 | (0.7) | 5 | (0.7) | 10 | (0.7) | 3 | (1.0) | 15 | (0.7) |